

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1974

N° 177

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Christian LIVORY

Né le 7 Septembre 1945, à Agon-Coutainville (50)

présentée et soutenue publiquement le

2 DEC. 1974

PLEURESIE A EOSINOPHILES
ET ALLERGIE A LA PENICILLINE
(à propos d'un cas)

Président : M. J. LEMENAGER, Professeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

EVARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACHOIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
LEMERAGE	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LEHONDEL Jean	Clinique médicale infantile
NOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PEELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VEREZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ADAM	Neuro-chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
POTIER J.C.	Médecine expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



A mes Parents,

A ma Femme,

A ma Fille,

A ma Famille,

A mes Amis,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. LEMENAGER

Professeur de Clinique Médicale

Vous avez accepté de nous confier
ce travail qui vous tenait à coeur.
Vous nous avez guidé dans son élaboration.

Nous espérons ne pas trop vous
décevoir.

Recevez ici le témoignage de notre
très sincère gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0006

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur FABRE
Professeur de Physiologie.

Monsieur le Professeur agrégé DAVERNE
Maître de Conférences Agrégé d'Electro-radiologie.

Monsieur le Professeur agrégé GAUBERTI
Maître de Conférences Agrégé de Médecine Préventive et
Santé Publique, Hygiène.

Qu'ils veulent bien trouver ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance.

- SOMMAIRE -

	<u>Page</u>
- <u>INTRODUCTION</u> -	1
- <u>OBSERVATION</u> -	3
- <u>PLEURESIES A ESONIOPHILES : NOTIONS ACTUELLES</u> -	6
- I Notions générales	6
- II Problèmes étiologiques	11
- <u>L ' ALLERGIE A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES</u>	20
- I Notions fondamentales d'Allergologie	20
- II L'Allergie à la Pénicilline	25
- III L'Allergie auxCéphalosporines	41
- IV Méthodes de diagnostic biologique de l'allergie à la Pénicilline	44
- <u>LES ALLERGIES RESPIRATOIRES ALA PENICILLINE ET AUX CEPHA-</u> <u>LOSPORINES</u> -	53
- I Les réactions allergiques au niveau du conduit Rhino - Trachéo-Bronchique	54
- II Les réactions allergiques au niveau de l'apparail pleuro-pulmonaire	58
- <u>COMMENTAIRES</u> -	67
- <u>CONCLUSIONS</u> -	71
- <u>BIBLIOGRAPHIE</u> -	I

- INTRODUCTION -

INTRODUCTION

Découverte en 1929 par Alexandre FLEMING, utilisée dès 1939 par ABRAHAM, la pénicilline constitue le premier antibiotique mis utilement au service du médecin. Son usage a considérablement modifié l'évolution de bon nombre de maladies ou de complications infectieuses. Après plus de trente années d'utilisation, elle reste incontestablement un des plus importants et des plus utiles médicaments anti-infectieux.

Mais, comme tout médicament la pénicilline a ses revers. Très vite on dut admettre qu'elle n'était pas sans danger et c'est ainsi qu'en 1946 le premier décès consécutif à la pénicilline fut signalé. Ce type d'accident désormais bien connu, pose le grave problème de l'allergie à la pénicilline.

Aujourd'hui les manifestations de l'allergie à la pénicilline ont été répertoriées et étudiées avec soin. Bien qu'elles soient extrêmement complexes et variées, elles retiennent chaque année davantage l'attention des praticiens. En effet, la bonne connaissance des réactions allergiques constitue l'élément de prévention le plus utile, car une fois le processus pathologique déclenché, l'on doit le plus souvent se contenter de suspendre le médicament en cours.

Parmi les nombreux aspects de l'allergie à la pénicilline, les accidents pleuro-pulmonaires sont rares et de ce fait généralement peu connus. Très récemment MOLINA a décrit un cas d'infiltrat pulmonaire à éosinophiles par sensibilisation à la pénicilline (1). C'est

la première observation française signalant un tel phénomène.

Le cas que nous rapportons ici attire de nouveau l'attention sur la localisation pleuro-pulmonaire. Elle concerne un sujet qui a présenté une pleurésie à éosinophiles dans les semaines suivant un traitement par la pénicilline.

Ceci nous amène à évoquer successivement :

- Les pleurésies à éosinophiles,
- Les processus de l'allergie à la pénicilline,
- Les effets respiratoires de cette allergie,
- Et la place de notre observation vis à vis de ces trois notions.

.../...

- OBSERVATION -

OBSERVATION

* Monsieur CAU... Emile, 77 ans est hospitalisé le 13 Février 1973, dans le service de pneumologie de l'Hôpital de Caen pour un épanchement pleural de la base droite, associé à une anémie et à une altération de l'état général.

* Dans les antécédents personnels du malade on note :

- en 1946 : Une pneumonie
- en 1955 : Une amputation de la jambe gauche à la suite d'un accident d'automobile.
- en 1968 : Une intervention chirurgicale pour cure de hernie hiatale, une cholécystectomie et une splénectomie.

Par ailleurs, aucun antécédent familial pathologique n'est à signaler.

* Monsieur CAU..., est souffrant depuis environ un mois.

- Le 17 Janvier 1973 , il présente un épisode grippal annoncé par un frisson, un malaise général, une toux modérée et le lendemain une élévation de température à 41°. Il reçoit alors de son médecin des comprimés de FEBRALGINE qu'il prend pendant quelques jours.

- Le 23 Janvier, en raison de l'âge avancé du malade et de son état fébrile persistant, un traitement de PENICILLINE - DUCTON est prescrit, à raison de 2 millions d'Unités, par jour, en injection intramusculaire, matin et soir. Ce traitement est poursuivi jusqu'au 31 Janvier. Les six derniers jours de cette thérapeutique, le malade accuse dans l'heure qui suit l'injection un certain malaise avec asthénie assez profonde. Cependant la fièvre diminue progressivement et l'état général du malade s'améliore.

- Le 10 Février, trois semaines après l'épisode fébrile initial, Monsieur CAU... est brusquement pris d'une douleur de la base thoracique droite accompagnée de frottements pleuraux.

Des examens sont pratiqués :

- Une V.S. qui est à 27 à la première heure.
- Une N.F.S. qui montre une anémie à 2 630 000 avec

une éosinophilie à 28 %.

- Et une radiographie pulmonaire qui révèle un épanchement pleural de la base droite.

C'est alors que le malade est hospitalisé le 13 Février 1973.

* Lors de son admission, on note une altération de l'état général : amaigrissement de 2 Kg depuis le début de la maladie, anoréxie modérée et asthénie assez importante. L'examen clinique décèle une submatité et une diminution du murmure vésiculaire au niveau de la base droite et l'examen radiologique confirme l'existence d'une opacité du cul de sac costo-diaphragmatique droit associé à une bande d'opacité scissurale droite. La N. F. S. indique une anémie à 2 630 000 avec 9,7 g d'hémoglobine, une hyperleucocytose à 9 900 avec 28 % d'éosinophiles.

- Le 14 Février, la ponction exploratrice de la plèvre ramène un liquide clair contenant 80 % d'éosinophiles et 20 % de lymphocytes

Devant ce tableau clinique plusieurs étiologies sont recherchées, et en particulier :

- Une infection bactérienne, (Tuberculose)
- Une virose respiratoire, une Rickettsiose,
- Une affection néoplasique,
- Une cardiopathie,
- Une parasitose.

Mais tous les examens pratiqués dans ce sens sont négatifs.

L'hypothèse d'un syndrome de LOEFFLER pleural par allergie médicamenteuse est alors soulevée et un test de transformation lymphoblastique (T. T. L) est pratiqué. Celui-ci se révèle positif et confirme le diagnostic de pleurésie par hypersensibilité à la pénicilline.

T. T. L	
- Témoin	1 %
- P H A	65 %
- Pénicilline (1200 U/ml)	8 %

.../...

Une recherche d'anticorps immuno-allergiques est ensuite effectuée dans le but d'expliquer la nature de l'anémie d'accompagnement, mais les différents tests se montrent négatifs.

Enfin, le dosage des Immunoglobulines indique une augmentation sensible des Ig A et des Ig G.

L'évolution de la maladie se poursuit favorablement et spontanément sans aucune médication particulière vers la résolution totale de l'épanchement et de l'éosinophilie sanguine en deux semaines. Le Malade quitte le service le 3 Mars 1973 et ne présentera aucune suite notable.

+

+

+

En résumé, il s'agit d'un homme de 77 ans qui a présenté une pleurésie à éosinophiles avec une éosinophilie sanguine et une altération de l'état général après un traitement par la pénicilline. Le diagnostic d'allergie médicamenteuse a été précisé par le test de transformation lymphoblastique.

- CHAPITRE I -

PLEURESIES A EOSINOPHILES : NOTIONS ACTUELLES

Les premiers cas de pleurésie à éosinophiles furent observés par HARMSSEN en 1894 et par les français AUCHE et CARRIERE en 1896. Mais c'est le rapport de WIDAL et RAVAUULT en 1900 qui fit de l'épanchement pleural à cellules éosinophiles une véritable curiosité clinique. En 1903, BARJON et CADE rapportèrent cinq nouveaux cas et en 1904, BURNETT consacra sa thèse à ce problème.

Depuis ces premières publications, la plupart des articles concernent des cas isolés, mais plusieurs études d'ensemble ont cependant été réalisées sur ce sujet, à l'étranger (2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7) et en France (8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 16 - 17).

- I - NOTIONS GENERALES

A - Définitions

La pluralité des formes cliniques et étiologiques de cette affection ne permet pas de retenir une définition purement symptomatique ou étiologique. Ainsi, est-il communément admis de définir ces pleurésies exclusivement par les caractères cytologiques du liquide : présence de cellules éosinophiles à un taux supérieur ou égal à 10 %.

Cette définition amène deux remarques :

- Il semble justifié de ne pas accorder la même valeur sémiologique à la formule trouvée lors de ponctions ultérieures car toute irritation mécanique de la plèvre suscite l'apparition de nouvelles cellules éosinophiles.

.../...

- Il convient également de ne pas retenir sans réserves les épanchements franchement hémorragiques ainsi que les épanchements accompagnant un pneumothorax qui, de la même façon, sont responsables d'une augmentation du taux des éosinophiles.

B - Fréquence

Les pleurésies à éosinophiles sont rares. Leur fréquence se situe en moyenne entre 3 et 10 % des épanchements pleuraux. Il semble cependant qu'elle tende actuellement à s'élever.

On peut expliquer ces variations de fréquence dans un sens ou dans l'autre par les considérations suivantes :

- Certains auteurs adoptent un taux d'éosinophiles de 5 % (Mac MURRAY (2), SULAVIK (18)); d'autres retiennent un taux de 20 % ou plus (ROBERTSON (3), ROBSON).

- Le mode de recrutement hospitalier est très variable d'une région à l'autre et le terrain semble jouer un rôle non négligeable.

- Un grand nombre de cas passent inaperçus en raison de leur fugacité ou ne font pas l'objet de publications.

- On évoque de plus en plus souvent le rôle de l'antibiothérapie, par la pénicilline en particulier ; et parfois même celui d'un rebond après corticothérapie dans la genèse des éosinophilies sanguines et pleurales.

- Il ne faut pas oublier le rôle des ponctions répétées, comme nous l'avons déjà fait remarquer.

- Enfin, une éosinophilie d'apparition tardive peut être la traduction d'un épanchement qui vieillit.

.../...

C - Terrain

- L'âge des malades oscille entre 8 et plus 70 ans avec un âge moyen d'environ 45 ans.

- Près des trois quarts des observations rapportées concernent des hommes,

- Les Nord-Africains, les Méditerranéens et les sujets en provenance d'Outre-Mer semblent plus souvent touchés. La grande fréquence, dans ces populations, de parasitoses en est peut-être l'explication.

D - Caractères Cliniques

L'allure clinique est très variable et dépend bien entendu de l'étiologie.

On peut ainsi observer des formes aiguës, des formes chroniques, des formes traînantes, des formes à épanchement abondant, des formes avec lésions pulmonaires associées, des formes avec atteinte marquée de l'état général etc... Le pronostic peut alors être très réservé. Aucun signe clinique ne permet donc de distinguer ces pleurésies des autres pleurésies séro-fibrineuses.

Cependant, dans les formes apparemment primitives, soit dans environ 20 à 30 % des cas, certains caractères communs, cliniques et évolutifs, sont reconnus :

1) Une certaine latence :

L'épanchement s'installe à bas bruit avec une symptoma-

tologie fonctionnelle et générale atténuée. Une légère douleur s'observe assez fréquemment. La toux et la dyspnée sont par contre plutôt rares. On note, une fois sur deux, de la fièvre et une asthénie modérée.

2) Une faible abondance de l'épanchement :

Les signes physiques sont en règle discrets : submatité d'une base et diminution du murmure vésiculaire. Le souffle pleurétique fait défaut. Dans les épanchements unilatéraux, la plèvre gauche est plus souvent atteinte que la droite. Des épanchements bilatéraux sont possibles.

3) Une évolution brève :

L'épanchement tend à disparaître spontanément dans un délai ne dépassant pas un mois.

4) Une évolution bénigne :

La résorption s'opère complètement sans laisser de séquelles pleurales. Par contre, les risques de récives homo ou controlatérales, bien que rares, ne sont pas à négliger.

.../...

E - Caractères Biologiques

1) Le Liquide Pleural

Son aspect macroscopique est variable :

- le plus souvent hémorragique ou séro-hémorragique,
- fréquemment séro-fibrineux,
- rarement puriforme aseptique.

La cytologie révèle le dénominateur commun de ces pleurésies : un taux d'éosinophiles compris entre 10 et 98 %. Dans la majorité des cas ce taux est supérieur à 50 %, ce qui permet de les distinguer nettement des autres pleurésies. L'éosinophilie peut s'observer tout au long de l'affection ou n'apparaître que transitoirement, au début de l'épanchement, en cours d'évolution, ou lors de la phase de résorption. Parfois encore, la phase d'éosinophilie est précédée d'une étape où dominent des polynucléaires neutrophiles et des cellules endothéliales. A la période de résorption, l'éosinophilie diminue pour faire place à une lymphocytose prédominante. Le taux d'albumine est au voisinage de 30 g/L. La réaction de RIVALTA est positive.

2) L'éosinophilie sanguine

C'est l'élément d'accompagnement le plus intéressant à retenir :

- elle existe fréquemment,
- elle est souvent inférieure à l'éosinophilie pleurale,
- elle est souvent retardée par rapport à l'éosinophilie pleurale, parfois elle est contemporaine ou antérieure.

- Il ne semble pas qu'il y ait une relation pathognomonique entre le degré d'éosinophilie pleurale et sanguine, ni entre l'importance de l'éosinophilie et le potentiel évolutif de l'affection.

Il n'en reste pas moins qu'un taux élevé d'éosinophiles sanguins est un argument pour rechercher certaines étiologies : Parasitose, syndrome de LOEFFLER, périartérite noueuse, maladie de Hodgkin ou allergies... A l'opposé, un faible taux d'éosinophiles sanguins oriente plutôt vers un trauma, une pneumonie, un infarctus pulmonaire, une virose, un cancer bronchique ou une pancréatite.

- II - PROBLEMES ETIOLOGIQUES

Les affections susceptibles de provoquer un épanchement pleural à cellules éosinophiles sont extrêmement nombreuses. L'analyse des observations rapportées dans la littérature en témoigne. La découverte d'une pleurésie à éosinophiles nécessite donc la mise en oeuvre d'une enquête minutieuse à la recherche des causes suivantes :

A - Les Causes Fréquentes des Pleurésies séro-fibrineuses

1) Les Maladies infectieuses

a) La Tuberculose

Les auteurs anglo-saxons (ROBERTSON (3) , CAMPBELL et WEBB (6) , BOWER (7)) considèrent que "l'éosinophilie pleurale milite

.../...

fortement contre la Tuberculose... " La plupart des auteurs français (GENTILINI et TURIAF (12) , CHRETIEN et OLIO (11) , BROCARD et GENDRE (14 - 16 - 19) pensent au contraire que l'étiologie tuberculeuse occupe une place non négligeable et qu'elle doit être recherchée d'emblée par la culture du liquide pleural et si possible par la biopsie pleurale. Cette divergence d'opinion semble s'expliquer par le net recul de l'endémie tuberculeuse tant en Grande Bretagne qu'aux U. S. A.

Ces pleurésies peuvent apparaître à n'importe quel stade de la maladie tuberculeuse.

Elles peuvent être :

- révélatrices de l'infection par le BK,
- contemporaines d'une tuberculose pulmonaire traitée ou non,
- survenir chez d'anciens tuberculeux.

b) Les Infections Virales et Bactériennes

Tous les virus à tropisme respiratoire, (grippe en particulier) ainsi que les Myagawanelles et les Rickettsies ont été cités comme cause possible d'une pleurésie à éosinophiles (10-20).

Les bactéries peuvent être également responsables de telles pleurésies. Nous savons qu'un épanchement microbien peut devenir éosinophile à sa phase de résorption.

Cette pathologie infectieuse semble occuper une place relativement importante dans l'étiologie des épanchements à éosinophiles : 20 % pour MAURY (13), 14 % pour CAMPBELL et WEBB (6).

Mais cette fréquence assez élevée peut peut-être s'expliquer par les deux constatations suivantes :

- le virus ou la bactérie responsable est rarement identifié et le diagnostic est surtout évoqué sur l'allure clinique de la maladie. (Le plus souvent c'est un tableau de pneumopathie).

- Ces malades ont souvent reçu une antibiothérapie ; ainsi, on peut penser que, dans certains cas, une allergie médicamenteuse associée est venue modifier les caractères cytologiques de l'épanchement.

c) Les Infections Mycosiques

On a pu observer quelques cas de pleurésies à éosinophiles dans la coccidioidomycose, dans l'histoplasmosse et dans l'aspergillose (5). Dans cette dernière affection, un mécanisme immuno-allergique de type III est vraisemblablement en cause (nous rappellerons dans le chapitre suivant ce qu'on entend par allergie de type III).

2) Les Affections Malignes

a) Les Affections Néoplasiques

Les tumeurs malignes n'entrent que pour une faible part dans le déterminisme des pleurésies à cellules éosinophiles. (2 cas seulement sur 68 pleurésies tumorales - cf. thèse de PARIENTE (21). De tels états ont été observés aussi bien dans le cancer bronchique primitif (22) que dans le Mésothéliome pleural, que dans les carcinomatoses pleurales (23) ou encore dans les métastases pleurales d'une tumeur de siège extra thoracique. (13).

b) Les Hémopathies Malignes

De telles étiologies sont exceptionnelles. Il peut s'agir :

- de leucoses aiguës ou chroniques plus souvent Myéloïdes que Lymphoïdes,
- de leucoses à éosinophiles,
- d'une maladie de Hodgkin (24) : dans cette éventualité, la pleurésie est rarement révélatrice de l'affection. Elle survient plutôt dans la première année de la découverte de la maladie ou encore au cours de son stade terminal. L'épanchement est généralement bilatéral et de faible abondance. La mise en évidence de cellules de STERNBERG dans ce liquide pleural est exceptionnelle. L'évolution est régressive, mais les rechutes ultérieures sont la règle.

c) Les Cardiopathies

Un certain pourcentage d'éosinophiles est parfois trouvé dans le liquide pleural chez des insuffisants cardiaques et surtout au cours des réactions pleurales accompagnant une embolie pulmonaire.

B - Les Causes Rares des Pleurésies Séro-Fibrineuses

1) Les Affections Pancréatiques

Les épanchements pleuraux à éosinophiles au cours de pancréatites sont de connaissance récente. Relativement fréquents lors des

pancréatites aiguës, ils sont surtout intéressants dans les pancréatites chroniques dont ils sont parfois révélateurs. Un dosage de l'amylase pleurale se justifie donc devant toute pleurésie à éosinophiles d'origine indéterminée (11 - 25).

2) Certaines causes vraiment inhabituelles

Citons parmi celles-ci :

- la polyarthrite rhumatoïde,
- la sarcoïdose,
- la cirrhose du foie,
- l'asbestose (26) : l'inhalation de poussières d'amiante peut conduire à des processus pathologiques pleuraux dont la chronologie est le plus souvent la suivante :

- 1) Apparition de plaques hyalines, zones épaissies blanchâtres et fermes de la plèvre pariétale.
- 2) Apparition de placards calcifiés de la plèvre pariétale et d'épanchements pleuraux séro-fibrineux.
- 3) Développement d'un mésothélium pleural.

Ces pleurésies de l'amiante sont parfois nettement éosinophiliques. Cliniquement elles restent longtemps latentes, puis elles évoluent lentement par poussées et rémissions.

En fait, toute pleurésie séro-fibrineuse quelle qu'en soit

.../...

l'étiologie peut devenir éosinophilique pour peu qu'un facteur associé détermine une éosinophilie généralisée. En effet, "la plèvre est, comme le poumon, l'organe d'élection de la diapédèse leucocytaire et en particulier éosinophilique" (J. BERNARD) et "c'est aussi l'organe choc du stress dont l'éosinophilie semble être une des manifestations". (TURIAF - BLANCHON).

C - Les Causes relativement fréquentes d'Eosinophilie Pleurale

1) Les parasitoses

Elles sont plus souvent responsables de manifestations broncho-pulmonaires que d'épanchements pleuraux. L'infiltrat de LOEFFLER en est l'expression habituelle (27). Néanmoins, une pleurésie à éosinophiles peut accompagner un tel infiltrat ou même exister isolément. On parle alors "d'équivalent pleural de la maladie". L'éosinophilie sanguine est toujours très élevée.

Les parasites les plus souvent retrouvés sont :

- l'ascaris,
- l'anguillule
- et l'ankylostome.

Plus rarement on a incriminé les douves, les trichines et les bilharzies et à un moindre degré d'autres parasites. Le toxacara-canis ou ascaris du chien, agent responsable du syndrome de "larva Migrans" viscérale, peut bien entendu induire un épanchement à éosinophiles. L'examen anatomo-pathologique des viscères des enfants atteints de cette parasitose montre d'ailleurs que la lésion type est un granulome à éosinophiles contenant ou non des larves.

2) Les Collagénoses :

Les collagénoses et surtout la péri-artérite noueuse doivent être discutées devant toute pleurésie à éosinophiles :

a) Au cours de la péri-artérite noueuse, les épanchements pleuraux surviennent soit isolément, soit en association avec des infiltrats pulmonaires. TURIAF a rapproché de la maladie de KUSSMAUL certaines formes d'asthme grave avec lésions multiviscérales et surtout pleuro-pulmonaires. Il les a désignées sous le nom de "multiviscérites idiopathiques à cellules éosinophiles". (28 - 29)

b) Les autres collagénoses (lupus érythémateux, sclérodermie, dermatomyosite,) sont beaucoup plus rarement en cause.

3) L'Asthme - Les Allergies Respiratoires :

a) Les pleurésies à éosinophiles des asthmatiques ont été particulièrement bien étudiées par TURIAF et ses collaborateurs (29 - 30 - 31). Pour ces auteurs, la pleurésie est rarement isolée ; elle s'associe en général à un infiltrat pulmonaire, plus volontiers aigu que chronique ou récidivant. L'éosinophilie pleurale est toujours élevée et accompagnée d'une forte éosinophilie sanguine. Ces accidents, en apparence bénins, sont de pronostic défavorable quant à l'avenir de ces asthmatiques.

Pour CHRETIEN et OLIO (11) la notion d'un épanchement pleural à éosinophiles chez un asthmatique ne dispense pas de rechercher une étiologie bactérienne ou virale associée car dans certains cas, "l'asthme n'interviendrait que pour modifier le profil cytologique de l'épanchement".

.../...

b) Dans ce cadre nosologique, il faut également signaler que nombreux allergènes ont pu être considérés comme responsables de pleurésies à éosinophiles : allergènes médicamenteux, alimentaires, microbiens et pneumo-allergènes.

4) Les Traumatismes

La survenue des pleurésies à éosinophiles au décours des traumatismes est connue de longue date et en particulier depuis la première guerre mondiale. Il faut en rapprocher les cas secondaires à diverses manoeuvres thérapeutiques intra-pleurales.

Le trauma thoracique entraîne un hémothorax qui s'enrichit en éosinophiles lors de sa résorption ; mais un second mécanisme est possible : constitution d'une pleurésie éosinophilique irritative vers le 10^e - 15^e jour (10).

Les épanchements pleuraux post-traumatiques sont éosinophiliques 70 fois sur 100. (13).

5) Les Pneumothorax

La richesse en éosinophiles de la pleurésie d'accompagnement d'un pneumothorax est un fait connu depuis longtemps (6 - 32).

De nombreuses observations font état des micro-pleurésies à éosinophiles qui survenaient après collapsothérapie.

De même, il est fréquent de constater un discret épanchement à éosinophiles lors de la résorption de pneumothorax idiopathiques bénins. Enfin, on peut en rapprocher les très rares pneumothorax spontanés de l'asthmatique, qui entraînent volontiers une éosinophilie pleurale réactionnelle.

C - Les Pleurésies à Eosinophiles Idiopathiques

Dans 20 à 30 % des cas, malgré la répétition, la multiplication des investigations et la mise sous surveillance médicale du malade, l'étiologie demeure indéterminée. On parle alors de pleurésie primitive ou idiopathique ou encore autonome. Ce groupe de pleurésies se caractérise par un profil particulier ainsi que nous l'avons signalé au cours de notre rappel clinique : la bénignité semble ici la règle.

A l'heure actuelle, deux conceptions s'opposent à leur sujet :

- Certains auteurs (GALY (33) - BROCARD (34)) pensent qu'il s'agit d'une entité originale dont le mécanisme reste à préciser et ils n'écartent pas la possibilité de causes déclenchantes associées où des conflits immunologiques, aujourd'hui inexplicables, tiendraient la première place.

- D'autres auteurs (CHRETIEN et TURIAF (35)) y voient un cadre d'attente qui devrait devenir de plus en plus étroit au fur et à mesure que les procédés d'investigation se perfectionneront.

CONCLUSION

L'éosinophilie pleurale n'a pas de signification formelle. Sa multiplicité étiologique lui enlève toute spécificité.

En ce qui concerne le cas tout à fait particulier des "pleurésies autonomes", nous sommes tentés de partager l'opinion de GALY et BROCARD. Le cas que nous rapportons ici témoigne, en effet, d'un épanchement à éosinophiles, résultant d'un conflit immunologique.

- CHAPITRE II -

L'ALLERGIE A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

Parmi les accidents allergiques médicamenteux, ceux qui résultent de l'administration de pénicilline et de ses dérivés occupent une place sans cesse grandissante. Ceci semble facilement s'expliquer par une consommation toujours plus importante et trop souvent abusive de ces antibiotiques.

Avant d'aborder l'Etude de l'Allergie aux Pénicillines et aux Céphalosporines il nous paraît indispensable de rappeler brièvement quelques notions fondamentales d'allergologie.

- I - NOTIONS FONDAMENTALES D'ALLERGOLOGIE

A - Définition de l'Allergie

On peut définir l'allergie comme l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, y réagit ultérieurement d'une façon anormale, exagérée.

En d'autres termes, la réaction allergique est la réponse spécifique d'un organisme à une substance chimique donnée avec laquelle il est remis en contact. Cette réponse est de nature immunologique. En effet, elle met en jeu des antigènes, des anticorps et des cellules immuno-compétentes.

B - Les Différents Types de Réactions Allergiques

Depuis 1963, à la suite des travaux de GELL et COOMBS (36), on a l'habitude de répartir les réactions allergiques selon

quatre grandes catégories. Cette classification établie en fonction de la pathogénie des accidents et la nature des anticorps en cause est, sans aucun doute, celle qui présente à l'heure actuelle le plus de clarté. Ainsi, elle permet de bien différencier les diverses manifestations de l'allergie médicamenteuse. (37 - 38 - 39 - 40).

Les allergies d'ordre humoral sont représentées par les réactions de type I, II et III.

Les allergies tissulaires sont classées dans le groupe IV.

1) Les réactions de type I

Elles sont également qualifiées: "immédiates", "anaphylactiques" "atopiques" ou "allergie réaginique". Leur mécanisme se déroule schématiquement de la façon suivante :

1er Temps :

- Introduction dans l'organisme d'un antigène,
- Elaboration à partir de lymphocytes différenciés (B lymphocytes) d'anticorps spécifiques ou immunoglobulines de type Ig E qui viennent se fixer sur des cellules cibles (polynucléaires basophiles du sang circulant et cellules du système réticulo-endothélial, notamment les mastocytes).

2ème Temps :

- Réintroduction de l'antigène,
- Fixation de l'antigène aux anticorps Ig E et libération à partir des granules cytoplasmiques de cellules

.../...

cibles de médiateurs chimiques : sérotonine, histamine, slow reacting substance of anaphylaxis.
(SRSA: d'action comparable à celle de l'histamine, mais plus prolongée.)

Ces substances ont la caractéristique d'augmenter la perméabilité capillaire et de contracter les fibres musculaires lisses. Suivant la quantité libérée, l'action sera purement locale ou générale. Les hormones du Stress, Adrénaline et Noradrénaline, viendront moduler ce type de réponse allergique. C'est ainsi que s'explique l'action des sympathomimétiques dans l'asthme.

Exemple de réaction de type I :

- Le choc anaphylactique,
- l'urticaire,
- l'asthme.

2) Les Réactions de Type II

On les appelle encore réactions cytotoxiques ou cytolytiques.

1er Temps :

- Introduction dans l'organisme d'un antigène qui va venir se fixer à la surface de certaines cellules. (globules rouges, leucocytes ou plaquettes, le plus souvent).
- Elaboration d'anticorps circulants spécifiques du type Ig G ou Ig M.

2ème Temps :

- Réintroduction de l'Antigène,
- Réaction in situ, c'est-à-dire, à la surface des cellules cibles, de l'antigène avec les anticorps. Cette réaction immunologique détermine, en présence du complément, l'agglutination ou la destruction cellulaire.

Exemple de réactions de type II

- Anémie hémolytique,
- Agranulocytose,
- Purpura thrombopénique.

3) Les Réactions de Type III

Maladie sérique, maladie des immuns-complexes et phénomène d'Arthus, sont des termes fréquemment employés pour désigner des réactions allergiques de ce type.

1er Temps :

- Introduction dans l'organisme d'un antigène,
- Elaboration dans un délai d'environ 8 jours d'anticorps précipitants spécifiques de type Ig G, parfois de type Ig M ou IgA. (Les Ig E interviendraient également en tant que précurseurs indispensables à l'apparition de complexes précipitants).

.../...

2ème Temps :

- Réintroduction de l'Antigène (ou persistance dans la circulation de l'Ag déjà introduit).
- Réaction de l'antigène avec les anticorps et formations d'immuns-complexes toxiques qui précipitent au niveau des petits vaisseaux. Cette réaction, en présence du complément, aboutit à l'apparition de lésions de l'endothélium vasculaire et à une aggrégation leucocytaire et thrombocytaire. Des thromboses locales se forment et sont suivies de lésions nécrotiques tissulaires.

Exemple de Réaction de Type III

- Maladie Sérique,
- Phénomène d'Arthus (réaction limitée à la peau),
- Pneumopathie allergique - certains asthmes.

4) Les Réactions de Type IV

Ce sont des réactions dites de type cellulaire ou retardé. Elles forment une catégorie bien à part. On les observe dans presque toutes les maladies bactériennes (tuberculeuse) ou virales. Elles sont aussi responsables du rejet des greffes.

1er Temps :

- Introduction dans l'organisme d'un antigène.
- Elaboration d'anticorps spécifiques cellulaires à l'endroit où l'antigène a été introduit. A ce propos, il est important de remarquer que si les immunoglobulines sont secrétées par les lymphocytes B ou

burso-dépendants, les anticorps cellulaires sont produits par des lymphocytes T ou thymo-dépendants

2ème Temps :

- Réintroduction de l'antigène,
- Réaction de l'antigène avec les lymphocytes sensibilisés, c'est à dire porteurs d'anticorps spécifiques. Les lymphocytes sécrètent alors dans les tissus des médiateurs ou "lymphokines". Il en résulte l'apparition dans un délai de 24 à 48 heures, d'infiltrat inflammatoire.

Exemple de Réaction de Type IV

- Eczéma de contact,
- Certaines Erythrodermies et toxidermies,
- Eruptions variées.

II - L'ALLERGIE A LA PENICILLINE

A - Fréquence

La fréquence des réactions allergiques à la pénicilline et à ses dérivés est difficile à apprécier car la plupart des statistiques reposent essentiellement sur des renseignements subjectifs. Selon les pays et les enquêtes, cette fréquence se situe entre 1 et 10 % des malades traités. La fréquence moyenne se situe aux alentours de 7 %. Les accidents graves s'observent dans 3/1 000 à 1/10 000 des cas avec un taux de mortalité allant de 1/10 000 à 1/100 000. (41 - 42).

.../...

B - Facteurs Etiologiques (ou conditions d'apparition)

Ils sont de deux ordres : (43 - 44 - 45 - 46)

- ceux qui sont en rapport avec le malade,
- ceux qui sont en rapport avec le médicament.

1) Le Malade

a) Le sexe ne semble jouer aucun rôle.

b) L'âge paraît intervenir. Les accidents sont plus fréquents entre 20 et 50 ans. Ils sont plus rares chez l'enfant, (47 - 48) et chez le sujet âgé. Cette répartition par âge reflète peut-être celle de la consommation de pénicilline aux différentes périodes de la vie.

c) La nature de la maladie traitée doit être considérée. Ainsi, le syphilitique ou le vénérien paraissent se sensibiliser moins souvent que les autres malades. (49).

d) Le terrain allergique constitutionnel prédispose indiscutablement aux accidents de la pénicillothérapie. Les asthmatiques en particulier, sont susceptibles de réagir plus facilement et plus violemment que des sujets sains à l'administration de cet antibiotique. (50)

e) Enfin, il est évident qu'un traitement préalable par la pénicilline est la grande cause de sensibilisation et on n'oubliera pas que la survenue d'accidents, même minimes, au cours de traitements subis dans le passé contre indique ce médicament.

2) Le Médicament

Toute pénicilline simple ou estérifiée, soluble ou retard est susceptible d'être allergisante. Ceci vaut aussi bien pour les pénicillines naturelles que pour les pénicillines nouvelles semi-synthétiques.

a) Quelle que soit la voie d'administration du médicament des réactions allergiques peuvent apparaître. Des accidents sévères ont été décrits après instillation de pénicilline dans les sinus (51), après aérosols (52), après absorption orale de pastilles, de tablettes et de comprimés (53), après application rectale sous forme de suppositoires (54), après utilisation de pâtes pour pansements dentaires, après utilisation de spécialités à usage ophtalmique (55) et évidemment après injection parentérale (56) etc. . . Cette dernière voie reste la plus incriminée. Comme pour la plupart des antibiotiques, le recours aux crèmes et pommades représente un des meilleurs moyens pour provoquer ou révéler une sensibilisation.

b) La posologie intervient peu. Toute dose peut sensibiliser ou déclencher l'accident. Des doses infimes peuvent parfaitement provoquer des réactions anaphylactiques graves (57). Inversement, de très fortes doses chez des sujets "vierges" semblent être moins allergisantes que de petites quantités.

c) Les modalités d'application du traitement jouent quant à elles un rôle souvent déterminant. En effet, l'emploi discontinu, irrégulier et fantaisiste de pénicilline augmente considérablement les possibilités de voir apparaître une allergie. Un traitement bien suivi, même à forte dose, expose à moins de risques qu'un traitement anarchique pris à faibles doses. (58) Toutes les statistiques le prouvent.

d) Le véhicule retard (Procaïne ou Benzathine) incorporé à certaines pénicillines peut lui-même être allergisant et être à l'origine d'accidents d'hypersensibilité (59). Il en est de même pour certaines spécialités de pénicilline contenant de l'iode.

e) Tout état d'allergie, nous l'avons vu, suppose

.../...

un contact préalable de l'individu avec l'antigène. Si le plus souvent c'est à l'occasion de l'administration thérapeutique ou prophylactique de pénicilline ou de ses dérivés que la sensibilisation se produit, il est des cas où la sensibilisation se fait de façon "clandestine" sans que le malade n'en sache rien (41 - 50). Des accidents peuvent alors être observés lors d'un premier traitement. On reconnaît comme sources principales de cette "pénicilline occulte":

- Le lait et les produits laitiers : ils peuvent être contaminés à la suite de l'administration de pénicilline à des vaches atteintes de mastite. Une enquête faite en 1969 par les services de recherche vétérinaire d'Alfort révélait que 54 % des laits vendus dans la ville de Caen renfermaient des traces de pénicilline (60-61).
- Un certain nombre de produits alimentaires en conserves :
- Certains fruits et certains céréales, la viande, le poisson, les volailles... (62).
- L'eau ayant servi à la stérilisation de seringues par des procédés d'ébullition : elle peut, en effet, contenir de petites quantités de pénicilline ou des produits de dégradation de cette dernière.
- L'atmosphère des locaux hospitaliers (63).
- Les vaccins à virus vivant : Ils contiennent de la pénicilline pour empêcher le développement de germes bactériens. Des accidents après vaccination antipoliomyélitique ont été rapportés (64.)
- Les infections mycosiques : certains auteurs ont démontré que les mycoses cutanées pouvaient sensibiliser à la pénicilline. En effet, nombreux sont les champignons qui produisent de façon naturelle des antigènes pénicilliniques (ex. pénicillium, trychophyton) (65 - 66).

Enfin, il ne faut pas oublier que les travailleurs des industries pharmaceutiques, les vétérinaires, les médecins et le personnel infirmier, sont, en raison de leur profession, particulièrement exposés au "risque pénicillinique".

Tous les individus sont donc soumis, chaque jour, malgré eux, à des contacts "pénicillinés occultes".

C - Physiopathologie

Le mécanisme de l'allergie à la pénicilline est connu depuis 1960 grâce aux travaux de LEVINE (67 - 68 - 69) et PARKER (70) aux U. S. A. et surtout de WECK (71 - 72) en Suisse. Il est dû à des réactions antigènes - anticorps ou antigènes cellules sensibilisées.

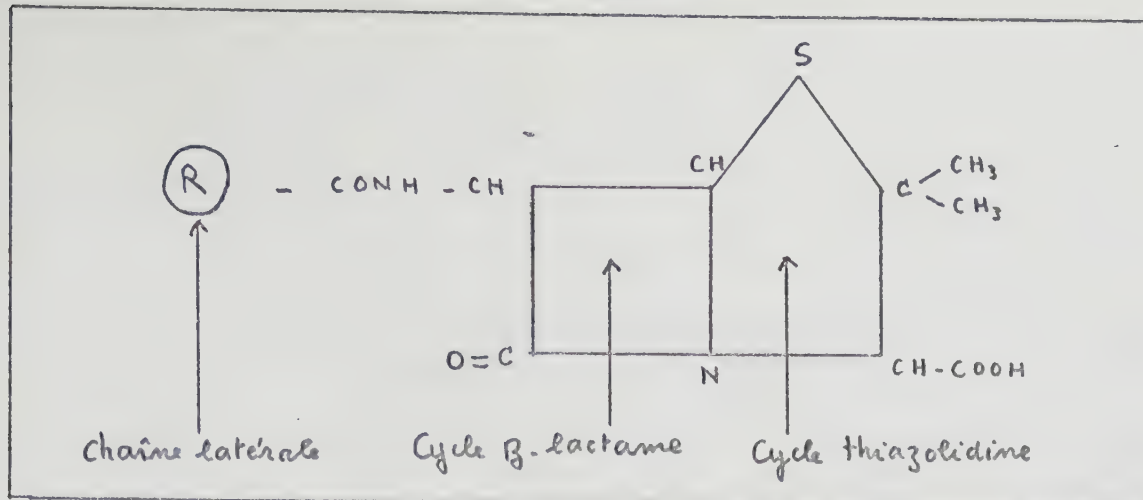
1) Structure des Pénicillines

Toutes les pénicillines naturelles ou synthétiques procèdent d'une formule générale constituée par :

- une chaîne latérale (R) qui varie selon le type de pénicilline,
- un cycle β -lactame, commun aux pénicillines et aux céphalosporines ,
- et un cycle thiazolidine pentagonal.

La rupture de la molécule au niveau de la chaîne latérale donne naissance à l'acide 6-amino-pénicillanique (ou 6-APA), noyau par définition commun à toutes les pénicillines (Travaux de BATCHELOR en 1959) (73).

.../...



2) Les Dérivés Allergisants de la Pénicilline

Selon les travaux de de WECK, la pénicilline en tant que telle n'est pas antigénique. Ce sont certains de ses dérivés ou métabolites qui remplissent le rôle de "déterminants antigéniques".

Dans l'organisme, le catabolisme de la pénicilline emprunte plusieurs voies qui vont toutes aboutir à la transformation du noyau 6-APA; soit ouverture du cycle β -lactame, soit ouverture du cycle thiazolidine. Il en résulte la formation de produits de dégradation qui se comportent comme des haptènes et qui deviennent allergisants en se fixant sur une protéine cutanée ou sérique. On a pu ainsi définir deux grands groupes de "conjugués haptènes - protéine" ou "déterminants antigéniques".

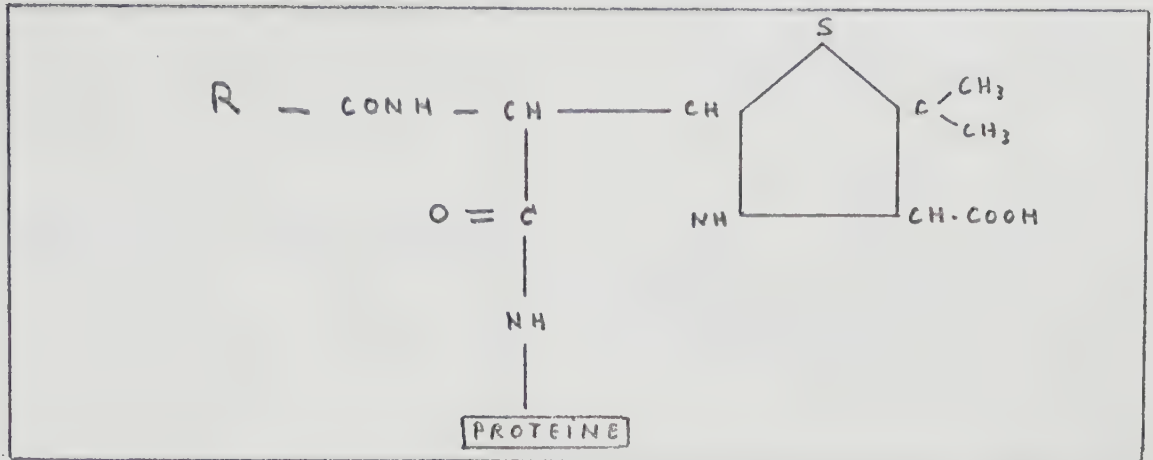
a) Le Déterminant majeur ou pénicilloyl

De nombreuses expériences in vitro et in vivo ont permis de démontrer que le déterminant pénicilloyl était de loin le plus souvent impliqué dans les réactions allergiques. C'est pourquoi, il est considéré comme déterminant antigénique majeur. La formation de cet haptène et des conjugués qui le portent peut se faire selon 3 voies métaboliques différentes passant toutes par l'ouverture du cycle β -lactame :

- soit directement à partir de la pénicilline,
- soit à partir de l'acide pénicillénique,

.../...

- soit à partir de l'acide pénicillénique disulfide,



L'ANTIGENE PENICILLOYL

b) Les déterminants mineurs

Il a été prouvé qu'un certain nombre d'autres dérivés formés in vivo à partir de la pénicilline, intervenaient dans les réactions allergiques. Ce sont :

- l'acide pénicilloïque,
- l'acide pénicillénique,
- l'acide pénicillénique disulfide,
- l'acide pénamaldique,
- l'acide pénaldique,
- la pénicillamine.

Cette liste n'est probablement pas exhaustive et le problème des déterminants antigéniques demeure encore bien complexe.

Récemment, certains auteurs (74 - 75) ayant trouvé dans les préparations commerciales de pénicilline une impureté protéique pénicilloylée ont pensé réduire de façon considérable les accidents aller-

.../...

giques en utilisant une benzylpénicilline purifiée. Ils semblent même l'avoir prouvé par des tests cutanés. Mais cette opinion est loin d'être admise par tous (76 - 77) et purifiée ou non la pénicilline continue à poser les mêmes problèmes d'antigénicité.

3) Les Anticorps Anti-Pénicilline

En réponse à ces déterminants antigéniques, l'organisme peut produire différentes variétés d'anticorps (78 - 79 - 80) :

a) des anticorps intra-cellulaires :

Ils sont mal connus. Ils sont à l'origine des manifestations allergiques de type IV.

b) des anticorps humoraux :

Parmi ceux-ci, seuls les anticorps dermosensibilisants et hémagglutinants ont été jusqu'ici identifiés :

- les anticorps dermosensibilisants ou S. S. A. (Skin Sensitizing Antibodies).

Depuis la découverte des Ig E on a tendance à admettre que l'immense majorité, sinon la totalité des SSA sont des Ig E. Ces anticorps sont à la fois circulants et fixés sur des cellules cibles aussi bien de la peau que sur des organes à fibres lisses. Ils semblent responsables de toutes les réactions de type urticarien aussi bien immédiates qu'accélérées ou tardives.

- Les anticorps hémagglutinants : ils appartiennent aux classes des Ig G et des Ig M. Ce sont des anti-

corps circulants. Ils sont les témoins d'un contact antérieur avec l'antibiotique et peuvent donc être observés chez tous les individus ayant reçu de la pénicilline. Ils sont fréquemment associés aux anticorps dermo-sensibilisants au cours des réactions anaphylactiques, des réactions urticariennes précoces et des réactions du type maladie sérique.

D'autre part, certains auteurs pensent que les anticorps hémagglutinants pourraient agir comme "Anticorps bloquants" en compétition pour l'antigène avec les anticorps dermosensibilisants et ainsi empêcheraient les réactions dues aux S. S. A.

On ne reconnaît pas pour le moment, d'anticorps anti-pénicilline de type Ig A ou Ig D.

4) La Réaction Antigène - Anticorps

Il s'agit d'un phénomène d'immunologie générale qui n'est pas particulier à la pénicilline et aux β -lactamines. Comme nous l'avons déjà vu, les réactions allergiques peuvent être classées en quatre grandes catégories.

D - Aspects Cliniques

Les manifestations de l'allergie aux β -lactamines, pénicillines en particulier, sont extrêmement nombreuses et variées. Ce polymorphisme marqué risque même parfois de les faire méconnaître dans la mesure où certains symptômes tels que fièvre, arthralgies ou éruptions peuvent être attribués à tort à la maladie initiale. Pour rendre plus claire

.../...

cette étude, il paraît logique d'avoir recours à nouveau à la classification proposée par GELL et COOMBS.

1) Les Accidents de type I

Ils sont parmi les plus fréquemment rencontrés. Ils sont dits "immédiats" lorsqu'ils surviennent dans les 30 premières minutes après la prise du médicament et "accélérés" lorsqu'ils apparaissent entre une demi-heure et 48 heures après la prise du médicament.

a) Le Choc anaphylactique

C'est l'accident le plus grave et le plus redouté. Quelques secondes ou quelques minutes après l'administration de pénicilline la malade devient brutalement pâle et se plaint de frissons. Le pouls est petit, rapide, la tension artérielle s'effondre, la respiration devient superficielle, le visage se couvre de sueurs, les extrémités se refroidissent et se cyanosent (81). Le collapsus cardio-vasculaire peut aboutir à la mort en quelques minutes (82). Si le malade survit, le tableau de collapsus se complète parfois d'une note hémorragique (83) (vomissements et diarrhées sanglants). Heureusement les manifestations observées sont souvent moins graves ; elles se résument à une céphalée brutale, un état lipothymique, une rougeur subite localisée au visage ou généralisée et à quelques brèves convulsions.

b) L'Urticaire précoc

Elle apparaît quelques minutes à quelques heures, ou même dans les deux premiers jours, après la prise de pénicilline. Elle est constituée de petits éléments diffus ou de plaques géantes à contours irréguliers, de coloration rouge ou rosée. Elle disparaît à la vitro-pression. Elle est extrêmement labile, pouvant changer d'aspect ou disparaître en

quelques heures. Elle prédomine sur le tronc et les membres et elle est très prurigineuse.

Plusieurs formes cliniques de "l'urticaire pénicillinique" ont été décrites :

- Urticaire pigmentée,
- Urticaire hémorragique,
- Urticaire type Erythème marginé de Marfan (84) :
plaques à marge rouge et saillante avec une dépression centrale nettement marquée, évoluant par poussées et régressions successives pendant une période allant de quelques semaines à plusieurs mois.

Un oedème laryngé s'associe occasionnellement à cette réaction urticarienne.

c) Le Prurit

=====

Il précède souvent l'éruption cutanée. Il est parfois isolé et constitue toujours un signe d'alarme que le praticien ne devra pas ignorer.

d) L'Oedème de QUINCKE (ou oedème angio-neurotique)

=====

C'est un oedème blanchâtre sans prurit, touchant volontiers la face, donnant une sensation diffuse de tension cutanée. Il apparaît généralement au cours des 48 premières heures d'un traitement à la pénicilline. Il s'accompagne assez fréquemment d'une atteinte des muqueuses respiratoires et peut alors entraîner des troubles graves par oedème de la glotte.

.../...

e) Les Rashes des deux premiers jours

Ils sont le plus souvent morbiliformes ou scarlatini-
formes; parfois leur aspect est celui d'un érythème polymorphe.

f) Les Manifestations respiratoires précoces

Il s'agit surtout d'accidents asthmatiformes. Nous y
reviendrons ultérieurement au cours du chapitre consacré aux allergies re-
piratoires à la pénicilline et aux céphalosporines.

2) Les Accidents de Type II

Ils sont relativement rares et s'observent en règle
générale après plusieurs jours de traitement. A ce groupe de réactions dites
"cytolytiques" appartiennent :

a) Les anémies hémolytiques (85 - 86) : Elles s'observent principalement
chez les patients soumis à de fortes doses de pénicilline. Elles sont généra-
lement de gravité modérée et guérissent spontanément après l'arrêt du trai-
tement.

b) Les Thrombopénies (87) : elles peuvent être latentes ou se révéler par d
lésions cutanées purpuriques.

c) Les Neutropénies : elles sont exceptionnelles. Lorsqu'elles existent,
elles sont souvent associées à d'autres manifestations d'intolérance médica-
menteuse (cutanées en particulier).

3) Les Accidents de type III

Ces accidents se manifestent entre le 3^e et le 20^e jou

après le contact avec l'antibiotique (avec un maximum entre le 8^e et le 10^e jour). On les qualifie de "semi-tardifs". Dans ce type de réaction, l'administration antérieure de pénicilline peut manquer ; la sensibilisation est alors induite par le début du traitement. Il peut s'agir de :

a) Manifestations du type maladie sérique (ou maladie du 9^e jour)

Le tableau complet comprend : Fièvre, arthralgies, éruptions urticariennes, oedème angio-neurotique, splénomégalie, polyadénopathies, albuminurie, hématurie et confusion mentale. Mais dans la plupart des cas la symptomathologie est plus réduite. Il peut s'agir seulement :

- soit d'une réaction urticarienne localisée ou généralisée, parfois accompagnée d'un oedème de Quincke,
- soit d'éruption érythémateuses morbiliformes ou scarlatiniformes particulièrement prurigineuses,
- soit d'érythème noueux,
- soit d'une fièvre isolée,
- soit d'arthralgies.

Ces accidents de type maladie sérique sont de loin les plus fréquents et se traduisent dans la majorité des cas par des manifestations cutanées (88 - 89).

b) Manifestations rares et variées touchant de nombreux appareils

Parmi celles-ci il faut citer :

- des cardiopathies : myocardites, péricardites et surtout péricardo-myocardites. (90)
- des néphropathies : elles sont essentiellement provoquées par l'utilisation de méthicilline (91).

- Des hépatites (92)
- Des troubles digestifs : diarrhée, douleur abdominales...
- Des accidents neurologiques : pachyméningites (93)
neuropathies périphériques...
- Des pneumopathies type syndrome de LOEFFLER, certains
asthmes,
- Des syndromes pseudo-infectieux (94)
- Des éosinophilies isolées ou associées (95)
- Des phénomènes d'anaphylaxie locale (phénomène d'ARTHUR
(96)
- Des lésions disséminées évoquant la péri-artérite noueuse,
des angéites nécrosantes (97)
- Des vascularites allergiques et des purpuras de type
purpura Rhumatoïde.
- Des syndromes évoquant le lupus érythémateux disséminé (98)
- Des réactions de type psoriasique, (99)
- Des toxidermies bulleuses dont le syndrome de LYELL, (100)
- Des Ectodermoses dont le syndrome de STEVENS-JOHNSON
(101),
- des érythèmes polymorphes et encore bien d'autres variétés
de lésions cutanées.

Quelques auteurs pensent que certaines de ces réactions n'appartiennent pas au type III, autrement dit, qu'elles ne sont pas liées à l'action de complexes antigènes-anticorps toxiques et préfèrent les classer

.../...

selon les cas parmi les accidents de type II ou de type IV. Il est vrai que, le plus souvent, l'absence de précisions chronologiques empêche de reconnaître avec certitude l'appartenance de telle ou telle manifestation à un type de réaction allergique défini.

4) Les accidents de type IV

Le cadre des réactions immunitaires où les lymphocytes sensibilisés jouent le rôle principal est le moins bien défini. Un seul type de manifestation peut y être rangé avec certitude : la dermite de contact après application locale d'une préparation contenant de la pénicilline (50). L'aspect clinique est tantôt celui d'un eczéma aigu suintant, tantôt celui d'un eczéma chronique sec et squameux. Le plus souvent, la simple suppression du médicament fait disparaître l'éruption, mais parfois l'évolution se fait vers une généralisation des lésions réalisant un tableau d'érythrodermie vésiculo-oédémateuse. L'application de collyre peut de la même façon être la cause de conjonctivite ou de blépharite allergiques ; les instillations intra-nasales et la consommation de pastilles à sucer de pénicilline peuvent quant à elles, provoquer des rhinites et des stomatites d'une extrême tenacité.

Certaines érythrodermies, certaines dermatites bulleuses, polymorphes ou non, ainsi que les érythèmes pigmentaires fixes semblent s'apparenter à ces accidents d'hypersensibilité retardée.

Actuellement on essaie de renoncer à toute forme de pénicilline autre que les formes buccales et injectables, ainsi ce type de réactions tend à devenir de plus en plus rare.

E - Problème de l'Ampicilline

Nous avons vu que sur le plan allergologique, il n'y avait pas lieu de faire de différence entre les diverses variétés de pénicil-

lines. En effet, elles possèdent toutes dans leur formule le noyau-6 APA, structure à partir de laquelle se forment les principaux déterminants antigéniques. L'existence de réactions immunologiques croisées entre pénicillines naturelles et synthétiques confirme, si besoin, cette affirmation.

Toutefois, l'ampicilline, utilisée en France depuis 1965, présente une particularité qui mérite d'être signalée : elle déclenche très fréquemment des réactions cutanées (102). Selon SHAPIRO (103), on peut chiffrer à 7,7 % la fréquence de ces éruptions (contre 2,7 % avec la pénicilline). Ces faits ont conduit quelques auteurs (104 - 105 - 106 - 107) à étudier la nature et la signification de ce curieux phénomène. Selon eux, l'ampicilline peut engendrer deux types de réactions cutanées :

1) Des réactions urticariennes

Elles ne diffèrent pas de celles provoquées par les autres pénicillines, ni en fréquence, ni en gravité. Elles semblent bien dues à une hypersensibilité vraie aux β -lactamines et sont donc en rapport avec l'antigène pénicilloyl - protéine.

2°) Des éruptions érythémateuses et rashes divers

Ces réactions sont spécifiques de l'ampicilline et sont bien plus fréquentes que les accidents urticariens.

Leur aspect est très évocateur : elles débutent habituellement à la face d'extension des membres et s'étendent en 24 h à 48 h à la totalité du revêtement cutané. Elles sont souvent purpuriques, en particulier aux membres inférieurs. Il est habituel de les voir survenir après l'arrêt du traitement, généralement cinq jours après, d'où leur dénomination de "Rash du 5^e jour" (STEVENSON). La survenue de ce type d'accident

.../...

semble beaucoup plus fréquent lorsque le traitement a été long et à fortes doses (salmonelloses). Cette fréquence est également beaucoup plus forte lorsque l'ampicilline est reçue à l'occasion d'une affection virale, mononucléose infectieuse en particulier (108 - 109).

La nature de ces éruptions est discutée. SHAPIRO (103) et KNUDSEN (110) ont tendance à les considérer comme allergiques et ils incriminent le degré de purification des préparations commerciales d'ampicilline. DEWDNEY (111) pense qu'il peut s'agir d'un effet secondaire indirect d'une réaction de JARISCH-HERXHEIMER. A l'opposé, BIERMAN (104) et un groupe anglais (107) ont clairement mis en évidence la différence entre ces éruptions maculo-papuleuses et les allergies à la pénicilline ordinaire et affirment que l'administration ultérieure de pénicilline à des sujets ayant présenté de telles réactions cutanées n'expose pas à un risque particulier d'accident allergique.

- III - L'ALLERGIE AUX CEPHALOSPORINES

A - Les Réactions Allergiques aux Céphalosporines

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les céphalosporines sont très faiblement allergisantes. GRILLIAT (112) à NANCY estime que, pour une population courante, la fréquence des accidents est de l'ordre de 0,5 % et qu'elle est plus faible pour la céphaloridine que pour la céphalotine. PETZ (113) à SAN FRANCISCO donne des chiffres allant de 1 % à 2,5 % selon la spécialité pharmaceutique employée. Ces statistiques concernent uniquement des sujets sans antécédents d'allergie à la pénicilline. Nous verrons plus loin que cette précision est d'une grande importance.

.../...

Les manifestations cliniques de l'allergie aux céphalosporines sont presque aussi variées que celles de l'allergie à la pénicilline et sont également dominées par des réactions cutanées. Mais les accidents sévères comme le choc anaphylactique sont beaucoup plus rares et exceptionnellement mortels (114- 115).

Quels sont donc les déterminants antigéniques responsables dans le cas de ces allergies ? Pour STEWART (116) il peut s'agir :

- d'une protéine dérivée de la moisissure de céphalosporium,
- d'impuretés présentes dans certaines préparations,
- de polymères dus à des réactions pendant la dégradation de la molécule.

B - Problème de la Sensibilisation Croisée entre Pénicilline et Céphalosporine

L'étude des réactions allergiques croisées entre ces deux types de β -lactamines présente un double intérêt, à la fois sur le plan théorique et sur le plan pratique, car il importe pour le praticien de savoir s'il peut prescrire une céphalosporine à un malade sensibilisé à la pénicilline.

De nombreuses observations d'accidents allergiques croisés entre pénicillines et céphalosporines ont été rapportés. Selon GRILLIAT (112) qui a rassemblé les statistiques de plus de 15 auteurs, 14 % des sujets sensibilisés à la pénicilline sont capables de développer des manifestations allergiques lors de l'administration secondaire de céphalosporine. PETZ (113) quant à lui, avance un taux de 16,5 %. La difficulté dans ces évaluations réside dans le fait que les critères choisis sont

.../...

loin d'être uniformes. Seule une étude, basée sur un test biologique quantitatif et confrontée avec le contexte clinique est susceptible de fournir des éléments valables. Ainsi, en utilisant le test de transformation lymphoblastique, KY - PINON et CHAUVIN (117) ont pu fixer à 12 % le pourcentage de sensibilisations allergiques croisées entre pénicilline G et céphaloridine. Il semblerait d'autre part que la céphalotine donne nettement plus de réaction croisées avec la pénicilline que la céphaloridine.

Comment expliquer ce phénomène de sensibilisation croisée ? Plusieurs théories ont été avancées :

- Pour SCHOLAND (118), l'ouverture du cycle

β -lactame du noyau 7-amino-céphalosporanique (7-ACA), commun à toutes les céphalosporines, serait susceptible d'induire la formation de conjugués immunogéniques voisins de ceux engendrés par la dégradation de la pénicilline.

- Pour BATCHELOR (119), l'immunogénicité croisée serait plutôt liée à l'existence de chaînes latérales immunologiquement voisines. Aujourd'hui, la plupart des auteurs considèrent que le noyau β -lactame et la chaîne latérale de la molécule peuvent l'un comme l'autre jouer le rôle antigénique déterminant.

En présence de malades sensibilisés à la pénicilline, il convient donc d'être prudent avant d'administrer une céphalosporine. En cas de stricte nécessité, la céphaloridine peut être prescrite, à condition de faire préalablement des tests de sensibilité et de surveiller étroitement le malade. Dans les autres cas, l'abstention doit être la règle.

.../...

IV - METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE A LA PENICILLINE -

L'état d'hypersensibilité d'un individu à la pénicilline peut être confirmé ou démontré par des tests para-cliniques. Deux grandes catégories de tests sont à la disposition du médecin (120 - 121 - 122 - 123 - 124) :

- les tests cutanés,
- les tests "in vitro".

A - Les Tests Cutanés

Ces tests sont nombreux et peuvent être classés selon le type de l'allergie explorée :

1) Tests explorant l'allergie humorale

a) Le transfert passif de PRAUZNITZ - KÜSTNER

Ce test consiste à injecter dans le derme d'un sujet sain, non allergique, 1/10 de ml de sérum du malade et 24 heures après, au même endroit, l'allergène médicamenteux.

Dans le cas d'une réaction positive, on voit se développer, 20 minutes après cette dernière injection, une papule entourée d'un halo érythémateux.

Ce test démontre la présence de réagines dans le sérum du malade. Actuellement, il est abandonné car il présente un défaut majeur; à savoir le risque de sensibiliser un sujet sain.

.../...

145

b) La cuti-réaction, l'intra-dermo réaction et le Prick test

Ces tests sont faciles à réaliser. L'allergène est apporté par scarification dans la cuti-réaction et par injection intradermique dans l'intradermo-réaction. Dans le Prick test, on dépose une goutte d'allergène sur la peau et on pique le derme à travers cette goutte à l'aide d'une aiguille fine.

La lecture de ces trois tests est immédiate. Une réaction positive se traduit en 20 minutes par l'apparition d'une papule entourée d'un halo érythémateux.

Ces tests sont peu utilisés, car ils exposent le patient à un réel danger. En effet, des chocs mortels après intradermo-réaction à la pénicilline ont été assez souvent signalés.

c) Le Test à la pénicilloyl-polylysine (ou P. P. L.)

Ce test présente l'avantage d'être plus fidèle et surtout d'être beaucoup moins dangereux que les autres tests cutanés.

Le produit utilisé, la pénicilloyl-polylysine, résulte de l'union de l'acide pénicillénique (dérivé de la pénicilline) avec un polypeptide synthétique, la polylysine. Ce conjugué diffère des antigènes de type pénicilloyl formés in vivo après injection de pénicilline par le fait qu'il ne peut pas, en principe, sensibiliser un sujet normal en raison de son faible poids moléculaire. Il est "réactogène" et non "immunogène".

Le test est effectué en injectant une fraction de ml en intradermique. La lecture est faite à la 15^e minute. Le résultat est positif s'il existe une papule de 4 à 15 mm de diamètre entourée d'une zone érythémateuse. Le résultat est négatif si la papule est inférieure ou égale à 3 mm de diamètre.

Le test à la pénicilloyl-polylysine permet de détecter seulement les allergies au déterminant majeur pénicilloyl. Les allergies aux déterminants mineurs peuvent être explorées en utilisant un autre matériel appelé "Minor- Determinant - Mixture" ou M. D. M. Il s'agit d'un mélange des principaux déterminants antigéniques mineurs de la pénicilline.

Dans la pratique, l'inocuité de ces tests ne s'est pas révélée absolue. Néanmoins, aucune manifestation sévère n'a encore été signalée à ce jour.

2) Les Tests explorant l'allergie cellulaire

Ce sont les "épidermo-tests" : le principe de ces tests consiste à maintenir, au niveau de la peau, pendant 48 h, le produit que l'on désire éprouver.

a) L'épidermo-réaction (ou patch-test)

Le produit à tester est simplement déposé sur la peau, préalablement dégraissée à l'éther.

b) L'épicutanéo-réaction

Elle nécessite une effraction de l'épiderme, se limitant au grattage de la couche cornée.

Dans les deux cas, une compresse maintenue par un sparadrap hypoallergique permet que l'antigène demeure au contact de la peau pendant la durée voulue. Ces deux tests sont sans danger et fidèles, mais leur utilité est limitée aux dermites de contact. Un test intradermique peut également être fait pour explorer l'hypersensibilité retardée à la pénicilline. La dose de pénicilline injectée est alors 100 fois supérieure à celle utilisée pour le test immédiat explorant l'allergie humorale. La lecture se fait à la 24^è ou 48^è heure. Mais il s'agit d'un test peu sensible et d'interprétation parfois délicate.

B - Les Tests "In-Vitro"

Etant donné que la plupart des tests cutanés comportent de nombreux inconvénients, il est souvent préférable de pratiquer dans un premier temps des tests "in vitro" qui sont, bien entendu, sans danger.

1) Tests explorant plus spécialement les allergies de type humoral

a) Le test de dégranulation des Basophiles

Ce test, mis au point par SHELLEY, cherche à démontrer l'existence d'anticorps réaginique dans le sérum du malade. Pour cela, on met en présence une goutte de sérum du malade avec l'antigène suspect. La formation du complexe antigène-anticorps se traduit par la "dégranulation" des polynucléaires basophiles de lapin ajoutés à la solution. Cette dégranulation est l'image de la libération des granules cytoplasmiques des basophiles, granules renfermant de l'histamine.

Ce test s'est révélé décevant, car les basophiles du

.../...

lapin sont très fragiles et se dégranulent sous l'influence de multiples facteurs non spécifiques.

b) Le Test d'Hémagglutination Passive

Des hématies recouvertes d'un antigène donné (ici la pénicilline) sont agglutinées par le sérum du malade si celui-ci possède des anticorps (antipénicilline) de type Ig G ou Ig M.

Sur le plan pratique la valeur de ce test est limitée. En effet, il peut être positif alors que le sujet examiné n'a jamais présenté de réaction allergique et il peut être négatif en cas d'allergie vraie.

c) Le Test d'Anaphylaxie Passive "in - vitro"

Il permet de mettre en évidence la présence d'anticorps de type Ig E dans le sérum du malade grâce à la propriété qu'ont ces anticorps de se fixer sur un tissu de primate.

Ce test consiste à sensibiliser l'intestin de singe avec le sérum humain contenant les anticorps et à enregistrer après addition de pénicilline la contraction de l'intestin liée à la libération d'histamine. D'autres techniques utilisent le poumon de singe. Malheureusement, les résultats ne sont pas constants car ce test interroge une fibre pour laquelle on ne peut exiger de rigueur mathématique.

2) Test explorant les Allergies de Type Cellulaire

a) Le Test d'inhibition de la migration des leucocytes (macrophages)

Il représente la seule possibilité actuelle d'étudier, in vitro, de façon spécifique, l'hypersensibilité retardée. Il repose sur le fait que les lymphocytes, en présence de l'antigène responsable produisent une "lymphokine" qui inhibe la migration des macrophages. Ce médiateur ou M. I. F. (Macrophage Inhibition Factor) est considéré comme le facteur essentiel de la réaction allergique retardée in vivo. Lorsque cette technique sera plus couramment employée, elle permettra certainement de mieux préciser la part de l'immunité cellulaire dans l'allergie à la pénicilline.

3) Tests Explorant globalement les allergies de type humorale et de type cellulaire

a) Le Test des Rosettes

Le test des rosettes se propose de démontrer l'existence d'anticorps spécifiques à la surface des lymphocytes du malade.

Des lymphocytes du sujet sensible à la pénicilline sont isolés et incubés avec des hématies de mouton revêtues de pénicilline. Il se produit alors une agglutination des hématies autour de chaque cellule immuno-compétente donnant une image de "Rosettes". Ce test est encore trop récent pour qu'on puisse se faire une idée exacte de sa valeur pour le diagnostic de l'allergie aux β -lactamines.

.../...

b) Le Test de Transformation Lymphoblastique (ou T. T. L) (125-126-127)

C'est indiscutablement le test le plus fidèle et le plus précis pour démontrer l'existence d'une sensibilisation à la pénicilline. Longtemps considéré comme un test d'hypersensibilité retardée, il est en fait un test global qui explore à la fois l'allergie humorale et l'allergie cellulaire. C'est ce test que nous avons utilisé pour prouver la responsabilité de la pénicilline dans la genèse de la pleurésie à éosinophiles que nous avons observée.

Principe :

Des lymphocytes, obtenus à partir du sang périphérique sont mis en culture in vitro. Dans ces conditions les lymphocytes survivent plusieurs jours ; seuls quelques uns d'entre eux vont se modifier dans leur aspect en subissant une transformation dite "blastique" : leur taille augmente, leur noyau devient plus volumineux, leur cytoplasme devient plus abondant, hyperbasophile et chargé de vacuoles. En culture pure, au 4^e jour, 0,5 à 1 % des cellules se présentent sous cet aspect.

Le pourcentage des cellules subissant cette transformation peut être considérablement modifié par l'action de différents stimuli.

1°) Chez tous les sujets, l'addition au milieu de culture de certaines substances à action non spécifique peut entraîner une transformation de 60 à 90 % des cellules au 4^e jour. Parmi ces substances il convient de citer la phytohémagglutinine (ou PHA), extrait protéique du haricot.

2°) Si le sujet donneur de lymphocytes est sensible de façon spécifique à un allergène donné, l'addition au milieu de culture de cet allergène entraîne une nette augmentation du pourcentage des cellules blasti

ques qui va dépasser 4 %.

Technique :

Elle peut être décomposée en trois étapes successives

1) L'isolement des lymphocytes : cette étape comprend trois phases :

- Prélèvement de sang veineux sur héparinate de calcium.

- Filtration du sang recueilli sur colonne de laine de verre pour éliminer les polynucléaires.

- Mise en sédimentation du filtrat, prélèvement du surnageant et numération cellulaire. On note alors 70 à 90 % des mononucléaires, essentiellement des lymphocytes.

2) La mise en culture

- Les lymphocytes ainsi isolés sont placés dans un milieu de culture constitué de plasma autologue et de milieu de PARKER 199 auquel on peut ajouter un antibiotique pour assurer l'aseptie.

- Quel nombre de culture doit-on faire ? il faudra au moins préparer :

- . une culture témoin où seuls les lymphocytes sont cultivés,

- . une culture avec de la PHA, pour être certain que les lymphocytes du patient peuvent se transformer,

- . une culture avec l'antigène (pénicilline) soit à concentration optimale, soit, dans le cas d'un antigène

.../...

encore étudié, à concentrations variées.

- Ces cultures sont mises dans des tubes à essai et incubées à 37° pendant 4 jours.

3) La lecture des Résultats

On prélève dans les tubes le culot cellulaire et on fait des frottis colorés au May-Grünwald-Giemsa.

Ensuite on procède à la numération des cellules bas-tiques à l'aide d'un microscope. Le T.T.L est considéré comme positif lorsque plus de 4 % de lymphocytes ont subi la transformation lymphoblastique .

Cette technique purement morphologique tend à être remplacée par une technique biochimique. Le TTL avec incorporation de Thymidine Tritiée (122). Cette méthode serait encore plus sensible.

CONCLUSION

Au terme de cette étude Etiologique, Immunologique, Clinique et para-clinique de la réaction allergique à la Pénicilline et à ses dérivés, il convient de souligner :

- la complexité des mécanismes immunochimiques impliqués dans cette réaction,
- le polymorphisme des manifestations cliniques pouvant égarer le diagnostic,
- la possibilité d'accidents pouvant entraîner une mort subite,
- les dangers des tests cutanés et la difficulté de mettre en oeuvre des tests "in-vitro".

.../...

- CHAPITRE III -

LES ALLERGIES RESPIRATOIRES A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

Toutes les formations anatomiques qui composent l'appareil respiratoire peuvent être le siège de conflits immunologiques. Les allergènes responsables sont d'une extrême diversité. Si les pollens, les poussières et les moisissures sont couramment incriminés, les agents médicamenteux occupent une place plus restreinte. Parmi ces derniers, les antibiotiques, (pénicilline en tête) sont les plus souvent cités.

Les réactions allergiques respiratoires provoquées par l'administration de pénicilline ou de céphalosporines sont, tantôt isolées, tantôt associées à d'autres manifestations, et ne sont alors que des symptômes d'une atteinte plus généralisée de l'organisme. Cette seconde éventualité est la plus fréquente ; ainsi le choc anaphylactique, les urticaires précoces et les rashes des deux premiers jours s'accompagnent volontiers de dyspnée asthmatiforme.

Dans la littérature médicale, le problème de l'allergie respiratoire aux β -lactamines semble avoir été rarement envisagé. Il apparaît donc intéressant à l'occasion de notre observation de pleurésie par la pénicilline de faire une synthèse des connaissances actuelles sur ce sujet

.../...

- I - LES REACTIONS ALLERGIQUES AU NIVEAU DU CONDUIT RHINO - TRACHEO-BRONCHIQUE -

Elles sont largement dominées par l'asthme.

A - Les Allergies Rhino-Sinusiennes

Les rhinites et les rhino-sinusites ont été signalées de longue date. Elles sont généralement consécutives à l'emploi de gouttes nasales, d'aérosols ou à la manipulation professionnelle de pénicilline (44 - 128). Elles peuvent être isolées ou survenir dans le contexte de manifestations plus étendues de type anaphylactiques. Ce sont des réactions de type I faisant intervenir des anticorps réaginique.

L'aspect clinique habituellement observé est celui d'un coryza spasmodique avec sa triade caractéristique :

- salve d'éternuements,
- hydorrhée séreuse
- et obstruction nasale.

A ces signes s'ajoutent parfois une perte du goût et de l'odorat, une conjonctivite et une toux récidivante. L'examen de ces malades permet, dans certains cas, de déceler une atteinte discrète de la trachée du larynx ou des bronches.

B - Les Allergies Trachéales et Laryngées

Les réactions allergiques strictement limitées à la trachée semblent peu fréquentes. Par contre, il existe souvent une participation trachéale lors des rhinites et des asthmes allergiques (toux spasmodique). Cela n'a d'ailleurs rien d'étonnant et ne mérite pas une étude plus approfondie, car les mécanismes mis en jeu sont identiques à ceux qui

interviennent dans l'asthme.

L'atteinte laryngée avec oedème important de la muqueuse est une complication assez rare, mais particulièrement grave de la pénicillothérapie (129). Elle survient de façon habituelle dans le cadre d'un choc anaphylactique ou d'un oedème de Quincke. Le tableau clinique est alors représenté par une bradypnée inspiratoire plus ou moins marquée. Parfois, en l'absence de soins rapides, la mort peut survenir par asphyxie.

C - L'Asthme

L'asthme est la plus commune des maladies respiratoires provoquées par la chimiothérapie et la pénicilline apparaît comme l'un des principaux médicaments en cause avec l'ACTH, l'Aspirine et la Streptomycine.

1) Fréquence :

Sur 87 malades allergiques à la pénicilline CHARPIN (130) signale que 14,5 % d'entre eux ont présenté des accidents asthmatiques. PAUPE et CHARLAS (47) dénombrent 5 asthmes ou équivalents parmi 140 observations d'accidents d'hypersensibilité aux β - Lactamines. Ces chiffres n'ont pas de valeur statistique générale, car le mode de recrutement des malades est trop différent dans les deux cas. Mais ils permettent de se faire une idée plus précise de la place de l'asthme dans les réactions allergiques à la pénicilline : en effet, si on compare ces pourcentages à ceux attribués aux autres accidents, l'asthme arrive à chaque fois en 3ème position après l'Urticaire et l'Oedème de Quincke et les divers érythèmes.

2) Conditions d'apparition :

Toute administration de pénicilline, quelle que soit la posologie et la spécialité pharmaceutique employée, peut déclencher un accident asthmatique. Cependant l'étude des observations rapportées dans

la littérature montre que l'asthme succède généralement soit à l'utilisation d'aérosols, soit à des contacts professionnels avec l'antibiotique. Quelles que soient les circonstances, les sujets qui héréditairement possèdent un terrain "atopique" et qui ont déjà présenté d'autres symptômes (rhinite-conjonctivite - dyspnée asthmatiforme) restent les plus exposés (44 - 131).

3) Physiopathologie :

Dans la grande majorité des cas, tous les faits convergent pour faire de l'asthme aux β -Lactamines une manifestations de type I, de type atopique ou anaphylactique, dû à la présence d'anticorps humoraux non précipitants et ne fixant pas le complément (réagines ou Ig E) (132).

Beaucoup plus rarement, on peut en raison d'un contexte clinique particulier (par exemple maladie sérique associée) invoquer une allergie de type III ou semi-tardive, généralement liée à une allergie de type I (rôle des Ig E), mais due à des anticorps précipitants de type Ig G

4) Aspects Cliniques :

Il est possible de distinguer en fonction des circonstances étiologiques :

- l'asthme accident, survenant au cours d'un traitement par un antibiotique de la famille des β -Lactamines,
- et l'asthme professionnel.

a) L'Asthme conséquence d'une thérapeutique

Ou bien l'accident asthmatique résume à lui seul le tableau clinique, ou bien il s'intègre à un tableau clinique plus élaboré, comprenant soit des signes de chocs, soit des réactions urticariennes.

En général, la crise apparaît quelques minutes à quelques heures après la prise du médicament. Son intensité est très variable : habituellement il s'agit d'une crise d'asthme banale où les râles sont particulièrement abondants et l'expectoration souvent profuse. Parfois, la situation est plus dramatique et le malade peut décéder par obstruction bronchique aiguë. Ailleurs, la symptomatologie reste très discrète et peut même se limiter à une simple sensation d'oppression. Les muqueuses des voies respiratoires supérieures et la muqueuse conjonctivale peuvent simultanément être le siège de réactions allergiques.

Très exceptionnellement, l'accident asthmatique peut se compliquer secondairement d'un infiltrat pulmonaire Loefflérien.

b) L'Asthme Professionnel

L'asthme professionnel par allergie à la pénicilline se rencontre chez les ouvriers qui conditionnent la pénicilline dans l'industrie et chez les médecins et infirmières qui appliquent des traitements aux diverses pénicillines (133 - 134).

Les premiers symptômes apparaissent volontiers dès les premiers mois après l'embauche. Il s'agit alors de manifestations mineures telles que rhinite, conjonctivite, oppression discrète. C'est souvent en plusieurs mois ou même plusieurs années que l'asthme typique se constitue : les crises surviennent dans les premières heures après la prise du travail et se prolongent souvent pendant toute la journée et même pendant une partie de la nuit. Les dimanches et jours de congé se passent sans nouvel accident et l'arrêt du travail amène la guérison en quelques jours. Mais la reprise de l'activité professionnelle s'accompagne d'une récurrence, parfois très brutale. La guérison et la récurrence en fonction des arrêts et des reprises du travail constituent l'élément essentiel du diagnostic.

.../...

L'asthme est parfois associé à un eczéma de contact qui évolue de façon relativement indépendante. Une éosinophilie sanguine élevée existe fréquemment mais elle n'apparaît pas spécifique de cet état d'hypersensibilité.

L'évolution de la maladie est variable : certains travailleurs doivent changer de profession en raison de l'altération continue de leur état respiratoire, d'autres au contraire parviennent à conserver leur poste en prenant des précautions pendant leur travail. Ainsi, GERVAIS (134) cite le cas d'une assistante dentaire qui arrive à éviter les crises, en éliminant tout contact direct avec la pénicilline, et à vivre en milieu hospitalier.

L'asthme professionnel par allergie à la pénicilline (comme l'eczéma) a fait l'objet d'un tableau permettant son indemnisation ainsi que son dépistage et sa prévention au titre des maladies professionnelles. Actuellement, grâce à une nette amélioration des conditions de manipulation, le nombre des déclarations est devenu extrêmement faible, presque négligeable.

- II - LES REACTIONS ALLERGIQUES AU NIVEAU DE L'APPAREIL PLEURO - PULMONAIRE -

Les manifestations pleuro-pulmonaires immuno-allergiques secondaires à l'administration de pénicilline représentent un chapitre nouveau et par conséquent encore peu connu de la pathologie respiratoire.

Toutes les connaissances acquises jusqu'à ce jour dans ce domaine ont été répertoriées par DAVIES en Angleterre (135) et par BRETTNER aux U. S. A. (136). La lecture de leur rapport montre que la pénicilline peut provoquer essentiellement deux types de maladie pulmonaire

- 1°) des pneumopathies à éosinophiles,
- 2°) des atteintes pulmonaires dans le cadre de collagénoses allergiques.

Aujourd'hui, la pleurésie à éosinophiles doit être rattachée à la première variété de ces accidents.

A - Les Pneumopathies à Eosinophiles ou Infiltrats Pulmonaires à Eosinophiles -

1) Fréquence

De nombreuses substances thérapeutiques peuvent être à l'origine de pneumopathies à éosinophiles par le truchement d'un processus d'hypersensibilité. C'est avec la nitrofurantoiné que l'on a observé le plus grand nombre d'accidents de ce type. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres médicaments : sulfamides, anti-tuberculeux, antibiotiques, antimétabolites et hypotenseurs pour ne citer que les principaux (137 - 138 - 139).

. Avec la pénicilline, les infiltrats pulmonaires à éosinophiles apparaissent comme exceptionnels. Ainsi en 1945, ANDERSON et KEEFER (140) déclaraient n'avoir rencontré aucune réaction de ce genre parmi 10 420 malades traités par cet antibiotique. Les statistiques établies par les autres auteurs confirment cette extrême rareté.

. Avec les céphalosporines aucun cas de pneumopathie éosinophilique n'a encore été rapporté.

2) Conditions d'Apparition et Historique

L'étude des rares cas publiés permet de distinguer deux catégories de pneumopathies à éosinophiles (141) :

.../...

1) Celles qui surviennent après instillation intra-bronchique de pénicilline. A ce premier groupe appartiennent les observations de MICHAUD et CRAUZAZ et celles de MINETTO et CONCINA (142) - (143).

2) Celles qui apparaissent après administration orale ou parentérale de pénicilline. A ce second groupe appartiennent les observations de FALK et NEWCOMER (144), de DRUKKER (145), de LOEFFLER et ses collaborateurs (146), de REICHLIN, LOVELESS et KANE (147) de VISKOPER et ses collaborateurs (149) de SPEVAK et STAMENKOVIC (148) , de KRAUSE(150) et de MOLINA (1).

3) Aspects Cliniques

Mis à part l'observation de MOLINA, tous les cas rapportés correspondent aux classiques infiltrats pulmonaires labiles décrits par LOEFFLER en 1932 :

a) Les infiltrats pulmonaires labiles ou syndromes de LOEFFLER (27 - 151)
152 (153 - 154)

La maladie débute généralement quelques jours à quelques semaines après la prise de pénicilline. Elle se caractérise par des signes cliniques, des signes radiologiques, des signes hématologiques et par son évolution.

.../...

- Les Signes Cliniques

- . Il existe presque toujours un malaise général avec céphalées tenaces, courbatures et sensation de refroidissement.
- . La fièvre est habituelle et elle dépasse fréquemment $38,5^{\circ}$ - 39° .
- . Dans quelques cas, le malade se plaint d'une dysnée et d'une toux pénible non productive.
- . Des manifestations cutanées, soit localisées au point d'injection, soit généralisées, à type d'urticaire ou d'éruption érythémato-papuleuse complètent le tableau.

- Les Signes Radiologiques

Au moment de l'apparition des premiers symptômes, l'examen radiologique est fréquemment négatif. Ce n'est que 8 - 10 jours plus tard que l'on découvre des images pulmonaires évocatrices d'un syndrome de LOEFFLER : opacités à topographie lobaire ou segmentaire ou diffuses dans tout le champ pulmonaire, uni ou bilatérales, parfois denses et homogènes, souvent moins denses, d'aspect cotonneux, sans limites nettes. Comme nous le verrons, ces infiltrats ne persistent pas longtemps : ils sont dits "fugaces"

...../...

- Les Signes Hématologiques

- . Une polynucléose globale est habituelle, de même qu'un certain degré de leucocytose.
- . La vitesse de sédimentation est accélérée.
- . L'élément majeur est représenté par une éosinophilie qui se manifeste dès le début de l'affection, qui atteint son maximum au moment de la résorption des infiltrations (taux allant de 20 à 80 % selon les cas) qui diminue progressivement au cours des semaines qui suivent. Cette éosinophilie sanguine s'associe presque toujours à une substantielle éosinophilie médullaire.

- L'Evolution

L'évolution, très particulière, constitue le dernier élément caractéristique de ces infiltrats pulmonaires à éosinophiles. Dès l'arrêt du médicament responsable, on assiste à une régression de tous les symptômes cliniques, des images radiologiques et de l'éosinophilie sanguine. La "restitutio ad integrum" dans un délai bref, allant de 1 à 4 semaines, est la règle.

b) Les Infiltrats Pulmonaires Chroniques à Eosinophiles

L'observation publiée en 1972 par MOLINA, BRUN et BERNARD - GRIFFITHS (1), constitue le premier cas français de pneumopathie à éosinophiles consécutif à un traitement par voie générale à la pénicilline. L'affection décrite par ces auteurs mérite une attention toute particulière, car son évolution prolongée n'est plus le fait d'infiltrats labiles mais d'infiltrats chroniques à éosinophiles :

.../...

Mme GR... âgée de 47 ans, est admise le 25 Novembre 1971 dans le service de pneumologie de l'hôpital SABOURIN à Clermont-Ferrand pour un infiltrat pulmonaire de la base gauche accompagné d'une éosinophilie sanguine élevée et d'une altération de l'état général.

Cette malade a des antécédents familiaux d'asthme et présente elle-même depuis Janvier 1970, des crises d'asthme fréquentes.

Lors de l'admission on est frappé par un amaigrissement important (plus de 10 Kg en 6 mois) et par une fièvre persistante aux alentours de 38°. L'examen clinique se révèle normal, tandis que la radiographie pulmonaire montre une opacité dense de la base gauche avec des adénopathies hilaires gauches. La N.F.S. décèle une hyperleucocytose à 20.200 et une hyperéosinophilie à 55 %. La V.S. est à 64 mm à la première heure.

Devant ce tableau clinique plusieurs étiologies sont recherchées :

- 1°) Une aspergillose broncho-pulmonaire
- 2°) Une parasitose et plus particulièrement une ascarirose ou une toxocarose car la malade possède un chien,
- 3°) Une éventuelle péri-artérite noueuse.

Tous les examens pratiqués pour confirmer ces différents diagnostics se révèlent négatifs.

Un interrogatoire de la malade permet d'apprendre qu'elle a reçu en Août 1971 pour une poussée banale de surinfection bronchique, de l'ampicilline per os à raison de 2 g/j. Au troisième jour de ce traitement est apparu un syndrome fébrile qui a justifié l'arrêt immédiat de la thérapeutique. D'autre part, Mme GR... avait déjà reçu en Juillet 1971, toujours pour une infection bronchique, de la pénicilline sous forme d'un suppositoire d'eucalyptine-pénicilline par jour, pendant 8 jours. Ce premier traitement avait été alors très bien toléré.

Ce nouveau contexte soulève alors l'hypothèse d'une allergie médicamenteuse à forme pulmonaire. Des tests immunologiques sont aussitôt pratiqués :

- 1°) Un test cutané à la pénicilloyl-polylysine qui se révèle modérément positif,
- 2°) Un test de transformation lymphoblastique avec incorporation de thymidine tritiée qui est franchement positif à la pénicilline G et curieusement négatif à l'ampicilline.

3°) Un dosage des immuno-globulines sériques qui montre une augmentation importante des Ig E, des Ig G et des Ig A.

Ainsi est apportée la preuve d'une réaction allergique à la pénicilline à localisation pulmonaire.

Un traitement par les corticoïdes est institué et la malade est autorisée à quitter le service 15 jours après son admission. A cette date l'opacité de la base gauche a partiellement regressé, mais il persiste une éosinophilie à 22 % et une accélération de la VS à 105.

La malade sera ensuite revue à deux reprises :

En Janvier 1972 : L'opacité pulmonaire initiale a complètement disparu, mais on note un petit infiltrat de l'apex droit. L'éosinophilie est à 8 % et la VS à 75.

En Mai 1972 : La radio pulmonaire est de nouveau normale, ainsi que la NFS et la VS. L'évolution de la maladie aura donc duré 9 mois.

Cette observation présente, par rapport aux cas décrits dans la littérature, trois particularités essentielles :

- 1) Une atteinte très sévère de l'état général comme en témoigne l'important amaigrissement,
- 2) L'absence de manifestations cutanées associées.
- 3) Et surtout une évolution de longue durée, qui correspond bien à celle des infiltrats chroniques à éosinophiles étudiés par TURIAF et ses collaborateurs (155).

Mais ces particularités ne doivent pas faire oublier qu'il existe entre l'infiltrat chronique et les infiltrats labiles plusieurs points communs de grande importance. En effet, dans les deux cas on retrouve :

- 1) Un Syndrôme fébrile
- 2) Des opacités pulmonaires d'aspect comparable,

.../...

- 3) Une Hyperéosinophilie sanguine,
- 4) Un pronostic favorable si on supprime la pénicillothérapie.
- 5) Et un mécanisme immuno-allergique de même nature.

4) Physiopathologie

Le mécanisme immunologique des pneumopathies induites par la pénicilline est très complexe (156).

L'hypersensibilité semi-retardée de type III prédomine comme en témoigne le délai d'apparition des symptômes, la fièvre prolongée et l'élévation des Ig G sériques. D'ailleurs, des lésions de type ARTHUS ont été retrouvées lors de biopsies pratiquées au niveau des points d'injection de pénicilline par LUPOVITCH (96), qui a constaté des dépôts locaux d'Ig G.

Mais cette hypersensibilité de type III n'est pas toujours la seule en cause. Des mécanismes d'hypersensibilité immédiate peuvent intervenir. On les évoque devant certains signes cliniques (apparition quasi immédiate des manifestations allergiques), devant certains signes biologiques (taux élevé d'Ig E), et devant la positivité des tests cutanés explorant l'allergie de type I. A ce propos, il est important de rappeler que la présence d'Ig E est indispensable au déroulement du phénomène d'ARTHUS.

Certaines observations (144) peuvent faire discuter du rôle exclusif de la pénicilline, celle-ci étant utilisée en solution huileuse. LOEFFLER et ESSELIER ont en effet démontré que l'injection parentérale d'huile pouvait provoquer des infiltrats fugaces à éosinophiles par micro-embolies graisseuses au niveau du poumon.

B - Les Pleuro-Pneumopathies par Hypersensibilité aux antibiotiques

Les maladies du collagène résultant d'une hypersensibilité aux antibiotiques et notamment à la pénicilline méritent de retenir l'attention. Elles sont plus rares que les syndrômes Loefflériens. Les quelques observations rapportées sont le fait d'auteurs étrangers (50 - 96 - 97 - 157 - 158) et elles concernent presque exclusivement deux affections : la péri-artérite noueuse et le lupus érythémateux disséminé.

Dans la majorité des cas, les syndrômes décrits sont incomplets, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, mais l'atteinte de la sphère respiratoire paraît plus fréquente que dans les péri-artérites et les lupus idiopathiques. Tout l'appareil pleuro-pulmonaire peut être touché. On a surtout signalé des infiltrats chroniques ou récidivants à cellules éosinophiles, des épanchements pleuraux et des manifestations évoquant un infarctus pulmonaire, un oedème pulmonaire ou encore une pneumonie (159). Quoi qu'il en soit, il est souvent difficile de savoir si la pénicilline a véritablement induit la maladie ou bien si elle a simplement agi en tant que révélateur d'un désordre pré-existant.

Sur le plan physio-pathologique, les ressemblances entre les processus immuno-allergiques des collagénoses (angéite par hypersensibilité) et les manifestations de la maladie sérique ont permis de penser qu'une hypersensibilité de type III était le principal mécanisme responsable.

- COMMENTAIRES -

COMMENTAIRES

1) Les allergies pulmonaires à la Pénicilline demeurent à ce jour le fait de très rares observations, récemment inventoriées par MOLINA dans le cadre des infiltrats pulmonaires d'origine médicamenteuse, et réalisant le syndrome de LOEFFLER.

Leur éclosion 1 à 2 semaines après le traitement antibiotique, un éventuel cortège fébrile ou cutané, l'éosinophile sanguine sur laquelle les accompagne, leur fugacité, les identifient aux "infiltrats labiles".

Tous ces traits se retrouvent dans notre observation ; mais le mode d'expression y apparaît pleurétique et non parenchymateux. Aussi pensons-nous qu'il s'agissait d'un véritable syndrome de LOEFFLER pleural, premier exemple, à notre connaissance, d'une telle localisation d'un processus allergique à la Pénicilline.

2) Tout autre processus d'éosinophilie pleurale semblait, ici, pouvoir être écarté :

- . Les recherches sérologiques et coprologiques d'une étiologie parasitaire demeurèrent négatives.
- . Les causes ordinaires des épanchements pleuraux, bactérienne (Tuberculose), virale, néoplasique ou cardiovasculaire étaient absentes et furent écartées sur la foi des examens complémentaires (cultures, endoscopie bronchique, scintigraphie pulmonaire).
- . Une banale irritation pleurale d'origine hémorragique (traumatique ou consécutive à un pneumothorax à une thoracentèse) était également exclue, ainsi que la rare étiologie asbestosique.

Au demeurant, la forte éosinophilie sanguine (28 %) contemporaine de l'éosinophilie pleurale attestait, non d'un processus local mais bien d'une réaction générale, très vraisemblablement de nature immunitaire allergique.

3) La réalité d'une allergie à la Pénicilline était donc suggérée par le délai de survenue de l'épanchement, quelques semaines après les injections d'antibiotiques.

La forme médicamenteuse elle-même semblait le confirmer : la pénicilline (administrée en intra-musculaire à raison de 2 000 000 d'unités pendant 10 jours) était associée à un stimulant de l'immunité (DUCTON) dont on peut supposer le rôle adjuvant dans les phénomènes allergiques ultérieurs.

En outre, la survenue, les derniers jours du traitement, de malaises apparus dans l'heure suivant l'injection : asthénie, tendance lipothymique, plaidait dans le même temps.

Le test cutané à la Pénicilloyl - polylysine (PPL) seul test in vivo autorisé par son innocuité, ne put être pratiqué ; et nous eûmes recours au test de transformation lymphoblastique.

La mise en présence des lymphocytes de notre malade avec une solution de Pénicilline induisait la transformation lymphoblastique à un taux significatif (8 %) vis à vis du témoin.

Nous n'avions pas la possibilité de réaliser cette épreuve avec incorporation de Thymidine tritiée, ainsi que put l'obtenir MOLINA dans sa récente observation, ce procédé autorisant une estimation quantitative plus précise et plus rigoureuse.

Témoin devenu classique de l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV) , ce TTL explorerait en fait les allergies retardées (type IV) et semi-retardées (type III).

Sa défaillance nous aurait orienté vers un test d'inhibition des macrophages ou des leucocytes, témoin plus spécifique de l'immunité cellulaire.

4) A partir d'un processus identique, nous étions conduits à nous interroger sur l'éventuelle nature immuno-allergique de l'anémie (2 630 000 g - 9,7 g d'hémoglobine) présentée par notre malade.

Il était légitime de penser à une cytolyse par hypersensibilité de type II induite par la Pénicilline.

Cette hypothèse ne fut pas confirmée par la recherche d'anticorps immuno-allergiques vis-à-vis des hématies.

5) La portée pratique de telles constatations nous semble inviter aux conclusions suivantes :

- . Suspendre un traitement par la Pénicilline dès les premiers indices d'intolérance, même s'il ne s'agit ni d'un asthmatique, ni d'un sujet aux antécédents allergiques avérés.
- . Envisager la nature immuno-allergique de certains infiltrats pulmonaires fugaces consécutifs à l'usage de cet antibiotique, et même de certains épanchements pleuraux éosinophiliques.

.../...

. Introduire le T. T. L aux antigènes médicamenteux dans la série des examens nécessaires au diagnostic d'une pleurésie éosinophilique, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'une éosinophilie sanguine.

6) L'essai d'interprétation de tels faits conduit à atténuer la rigueur de la classification de GELL et COOMBS des quatre modes de réaction immuno-allergique : humorale (type I), cytotoxique (II) semi-retardée (III) et à médiation cellulaire (IV).

La place des infiltrats pulmonaires ou pleuraux dans cette nosologie n'appartiendrait pas exclusivement au type III, ainsi que semblent le suggérer les réponses à divers tests d'exploration de l'immunité.

+

+ +

Notre observation, à ces divers titres, vient s'insérer dans l'inventaire en pleine expansion des pleuro-pneumopathies iatrogéniques à côté des asthmes et des alvéolites extrinsèques d'origine médicamenteuse.

- CONCLUSIONS -

- 71 -

- CONCLUSIONS -

- 1) Nous avons observé une pleurésie éosinophilique fugace, accompagnée d'éosinophilie sanguine, par allergie à la pénicilline, confirmée par le T. T. L.

Un tel processus pleural, à notre connaissance, n'avait jamais été signalé.

- 2) Les Pleurésies éosinophiliques ne reconnaissent pas de cause spécifique, mais partagent l'étiologie commune à tous les épanchements séro-fibrineux.

Cependant, l'irritation mécanique, souvent consécutive à une hémorragie locale, y est fréquemment retrouvée, à côté de causes plus classiques : infestation parasitaire et processus immuno-allergiques.

- 3) Nous avons rappelé à ce propos les diverses possibilités d'allergie à la Pénicilline selon la classification de GELL et COOMBS et les moyens biologiques de les reconnaître.

Notre cas semble mettre en cause une allergie semi-retardée. Parmi les moyens d'investigation, le T. T. L avec incorporation de Thymidine-Tritiée apparaît le plus qualifié ; mais ceci indiquerait un processus mixte, de type III et IV.

- 4) Parmi les allergies respiratoires à la pénicilline, une observation récente de MOLINA enrichit la rubrique des "Syndrome de LOEFFLER" d'origine médicamenteuse.

Elle nous semble relever du même processus que notre cas.

+

+

+

- BIBLIOGRAPHIE -

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - MOLINA (CL.), BRUN (J.) et BERNARD - GRIFFITHS (I)

Infiltrats pulmonaires à éosinophiles et allergie à la pénicilline.
Rev. Tuberc. et pneumol., 1972, 36, 923 - 933.

- 2 - Mac MURRAY (F.G.), KATZ (J.) et ZIMMERMAN (H. J.)

Pleural fluid eosinophilia
New. Engl. J. Med., 1950, 243, 330 - 334.

- 3 - ROBERTSON (R. F.)

Pleural eosinophilia
Brit. J. Tuberc., 1954, 48, 111 - 119

- 4 - JARVINEN (K. A. J.) et KAHANPÄÄ (A.)

Prognosis in cases with eosinophilic pleural effusion, seventeen cases followed for five to twelve years.
Acta. Med. Scand., 1959, 164, 245 - 251

- 5 - CURRAN (W. S.) et WILLIAMS (A. W.)

Eosinophilic pleural effusion, a clue in differential diagnosis.
Arch. Intern. Med., 1963, 111, 809 - 813

- 6 - CAMPBELL (G. D.) et WEBB (W. R.)

Eosinophilic pleural effusion.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 90, 194-201

- 7 - BOWER (G.)

Eosinophilic pleural effusion, a condition with multiple causes.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967, 95, 746 - 751.

- 8 - HOLLARD (D.)

Contribution à l'étude des pleurésies à éosinophiles
Lyon Med., 1958, 39, 407 - 425

- 9 - BETHOUX (L.), MERLE (M.) et NONY (J.)

Les Pleurésies à cellules éosinophiles.
Rev. Tuberc. Paris, 1961, 25, 354 - 365

10 - GENTILINI (M.) et TURIAF (J.)

Les pleurésies à cellules éosinophiles.
Rev. Prat., Paris, 1962, 12, 1593 - 1600

11 - CHRETIEN (J.) et OLIO (G.)

Les pleurésies à éosinophiles.
Poumon, 1963, 19, 19 - 39.

12 - COURY (CH.) et CHOFFEL (CL.)

Les pleurésies à éosinophiles.
Enc. Médic. Chir., 1965, 6041 A 70, 1 - 2.

13 - MAURY (A.)

Les pleurésies à éosinophiles ; à propos d'une statistique de 105 observations.
Thèse Lyon, 1968.

14 - GENDRE (N.)

Etude clinique et étiologique des pleurésies à cellules éosinophiles.
Thèse Paris, 1968

15 - GENTILINI (M.), HUGUES (F. C.) et ESCANDE (J. P.).

Pleurésies à cellules éosinophiles.
Gaz. Med. France, 1968, 75, -673 - 679

16 - BROCARD (H.)

Les pleurésies à éosinophiles.
Rev. Prat. Paris, 1969, 19, 333 - 338.

17 - DELMARRE (B.)

Contribution à l'étude des pleurésies à éosinophiles : à propos de dix observations.
Thèse Bordeaux II, 1972.

18 - SULAVIK (J.) et KATZ (J.)

Pleural effusion, some infrequently emphasized causes.
Springfield Illinois U.S.A., ch. Thomas edit., 1963.

19 - BROCARD (H.), GENDRE (J. P.) et GENDRE (N.)

La place de la tuberculose dans l'Étiologie des pleurésies à éosinophiles.
J.fr. Méd. Chir. Thor., 1970, 24, 35 - 40.

20 - TAPIE (J.), MOUNIER (J.), DELAUDE et Coll.

Pleurésie hémorragique à éosinophiles au cours d'une grippe saisonnière
avec réaction de Hirst positive pour le virus B;
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 20, 21, 638 - 641.

21 - PARIENTE (R.)

Le diagnostic des pleurésies tumorales.
Thèse Paris, 1962.

22 - BERNARD (L.) et MARIE (J.)

Les pleurésies hémorragiques à éosinophiles du cancer primitif du poumon.
Ann. Med. Paris, 1953, 33, 337 - 348

23 - COUDERT - VACHOUD (M.) et LABRAM (C.)

Pleurésies à éosinophiles : à propos d'un cas.
Conc. Méd., 1972, 94, 6229 - 6232.

24 - GALY (P.), BRUNE (J.), POREL (P.) et coll.

Les manifestations pleurales des lympho-réticulopathies malignes.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 2614.

25 - HAMMARSTEN (J. F.), HONSKA (W. L.) et LINES (B. J.)

Pleural fluid amylase in pancreatitis and other diseases.
Am. Rev. Tuberc. and Pulm. diseases, 1959, 79, 606 - 611.

26 - LEMENAGER (J.), BENARD (Y.) et LALAUE (J.)

La Pathologie pleurale de l'amiante.
Cah. Méd., 1974, 15, 289 - 296.

27 - TURIAF (J.), BASSET (G.) et VANTELON (J.)

Eosinophilie sanguine et infiltrations pulmonaires associées.
Rev. Tuberc. et pneumol., 1959, 23, 800 - 833.

28 - TURIAF (J.) et MARLAND (P.)

Les pleuro-pneumopathies à cellules éosinophiles.
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 1970, 10, 723 - 727.

29 - TURIAF (J.)

Les infiltrats pulmonaires chroniques non parasitaires à cellules éosinophiles.
Bull. Soc. Path. Exot., 1962, 55, 698 - 708.

30 - TURIAF (J.)

Les épanchements pleuraux à cellules éosinophiles au cours de l'asthme
Sem. Hôp. Paris, 1955 - 76, 4117 - 727.

31 - TURIAF (J.), BLANCHON (P.) et CABAIL (J. L.)

Etats de mal asthmatique fébrile avec infiltrats pulmonaires labiles.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 1846 - 1858.

32 - BOUVIER - TERNOIS (Mme) et THENOT (A.)

Epanchements pleuraux ; étude cytologique.
Press. Med, 1961, 69, 407 - 410.

33 - GALY (P.), BRUNE (J.), ROUMAGNOUX (J.) et Coll.

La pleurésie à éosinophiles autonomes.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1970, 24, 25 - 34.

34 - BROCARD (H.), BROQUIE (G.) et BLANCHON (F.)

L'avenir des pleurésies à éosinophiles.
Ann. Méd. Interne, 1973, 124, 877 - 882.

35 - CHRETIEN (J.), BROUET (G.), EVEN (P.) et TURIAF (J.)

La pleurésie à éosinophiles est-elle une entité particulière ?
Press. Méd., 1969, 77, 1531 - 1533.

36 - GELL (P.) et COOMBS (R.)

Clinical aspects of Immunology.
Blackwell Scient. Publ., Oxford 1964.

37 - LECOMTE (J.)

Les effets indésirables des médicaments : HENSGEM (C.) et
LECHAT (P.)
Masson Edit., 1973, 145 - 176.

38 - ESCANDE (J. P.)

31 questions sur les maladies allergiques et l'allergie.
Le Praticien face à l'allergie, l'expansion Edit., 1973, 7 - 28.

39 - MOLINA (CL.)

Les bases immunologiques de l'allergie.
Le praticien face à l'allergie, l'expansion Edit., 1973, 63 - 64.

40 - SABBAH (A.)

Les quatre types fondamentaux des réactions allergiques.
Ouest Med., 1974, 27, 1435 - 1438.

41 - IDS OE (O.), GUTHE (T.), WILLCOX (R. R.) et Coll.

Nature et importance des réactions secondaires à la pénicilline, comp
tenu notamment des cas mortels par choc anaphylactique.
Biologie Médicale, Declume impr., 1968, 57, 402 - 448.

42 - GRILLIAT (J. P.), FAU (J.) et VAUTRIN (D.)

Enquête sur les aspects cliniques et la fréquence de l'allergie à la
pénicilline.
Rev. fr. d'allerg., 1966, 4, 206 - 212.

43 - THIERS (H.), MOULIN (G.) et CUFFIA (G.)

L'allergie à la pénicilline.
Rev. Prat., 1965, 15, 4357 - 4364.

44 - JOUGLARD (J.), JULIEN (G.) et CHARPIN (J.)

A propos de l'allergie à la pénicilline.
Méd. leg. et Dom. Corp., 1969, 2, 252 - 273.

45 - PELLERAT (J.)

Les accidents de la pénicillothérapie.
Poumon et Coeur, 1964, 22, 399 - 406.

46 - THIERS (H.), COLOMB (D.), MOULIN (G.) et Coll.

L'allergie à la pénicilline.
Rev. Lyon. Méd., 1964, 13, 181 - 188.

47 - PAUPE (J.), CHARLAS (J.), BURTIN (CL.) et Coll.

Etude clinique et Immunologique de 140 cas d'allergies à la pénicilline
chez l'enfant.
Arch. franç. péd., 1974, 31, 175 - 186.

48 - LE TOUZE (P.)

Contribution à l'étude clinique et immunologique de l'allergie aux
 β - lactamines chez l'enfant (à propos de 119 observations).
Thèse Paris 1972.

49 - SMITH (J. W.), JOHNSON (J. E.) et LEIGHTON (E. G.)

Studies on the epidemiology of adverse drug reactions.
New England J. Med., 1966, 274, 998 - 1102.

50 - GUTHE (T.), DS OE (O.) et WILLCOX (R.R.)

Untoward penicillin reactions.
W.H.O., 1958, 19, 427 - 501.

51 - WEISS (L.R.)

Anaphylactic reaction from topical penicillin.
J. allergy, 1953, 24, 407 - 410.

52 - FEINBERG (S.M.), FEINBERG (A.R.) et MORAN (C.F.)

Penicillin anaphylaxis, non fatal and fatal reactions.
J. A. M. A., 1953, 152, 114 - 119.

53 - BOOTH (D.F.)

Acute anaphylaxis from orally administered penicillin G : report of cas
JADA, 1972, 85, 1367 - 1368

54 - HALPERN (B.)

Choc anaphylactique sévère à la suite de l'administration rectale de
pénicilline.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 1385 - 1386.

55 - CARTER (E.S.) et COPE (C.B.)

Anaphylaxis due to topical penicillin.
J. allergy, 1954, 25, 270 - 271.

56 - BRISOU (J.)

A propos de l'allergie à la pénicilline.
Conc. Méd., 6 - IV - 1957, 1641 - 1648.

57 - BERGER (A.J.) et EISEN (B.)

J. A. M. A., 1955, 159, 191 - 193.

58 - WOOD (H.F.)

Rheumatic fever in children and adolescent.
Ann. Intern. Med; 1964, 60, 60 - 66.

59 - FERNSTROM (A.I.B.)

Studies on procaine allergy with reference to urticaria due to procain
penicillin traitement.
Acta. Derm. Vener., 1959, 39, 433.

60 - CELSE (M. Th.)

Contribution à l'étude de l'allergie à la néomycine et à la pénicilline.
Thèse Marseille, 1970.

61 - MINKIN (W.) et LYNCH (P. J.)

Allergic reaction to penicillin in milk.
J. A. M. A., 1969, 209, 1089 - 1090.

62 - WONE (CH.)

Le danger des antibiotiques contenus dans les aliments.
J. Méd. Bordeaux, 1966, 143, 869 - 876.

63 - WORLD HEALTH ORGANIZATION

Wld. Hlth. Org. techn. rep. ser., 1960, 190, 42 - 50.

64 - DUCOS (J.), COLOMBIES (P.) et OHAYON (E.)

Administration orale de vaccin antipoliomyélitique ; réaction d'hyper-sensibilité consécutive.
Press. Méd., 1968, 76, 2347 - 2348.

65 - BICKEL (G.)

Les manifestations allergiques et toxiques des antibiotiques
30è congrès français de médecine.

66 - DENNISON (W. L.) et CLENDENNING (W. E.)

Allergie à la pénicilline à type d'éruption fixe.
Allerg. et Immunol., 1971, 1, 36 - 37.

67 - LEVINE (B. B.)

Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen.
I. Delayed allergic cross reactions among penicillin and its degradation products.
J. exp. Med., 1960, 112, 1131.

68 - LEVINE (B. B.) et FELLNER (M. J.)

The nature of Immuno complexes initiating allergic wheal and flare reactions.
J. Allergy, 1965, 36, 242.

69 - LEVINE (B. B.)

Immunologic mechanisms of penicillin allergy.
New. Engl. J. Med., 1966, 275, 1115.

70 - PARKER (W. G.)

Immunochemical mechanisms in penicillin allergy.
Fed. Proc. (Symp), 1965, 24 - 51 - 54.

71 - DE WECK (A. L.) et BLUM (G.)

Recent clinical and immunological aspects of penicillin allergy.
Int. Arch. allergy, 1965, 27, 221 - 256.

72 - DE WECK (A. L.)

The formation of penicillin antigens.
Proc. Rog. Soc. Med., 1968, 61, 894 - 897.

73 - BATCHELOR (F. R.), DOYLE (F. P.), NAYLOR (J. H. C.) et Coll.

Synthesis of penicillin : 6 - amino-penicillanic acid in penicillin fermentation.
Nature, 1959, 183, 257 - 258.

74 - BATCHELOR (F. R.), DEWDNEY (J. M.), FEINBERG (J. G.) et Coll.

A penicilloylated protein impurity as a source of allergy to benzylpenicillin and 6 - A. P. A.
The Lancet, 1967, 1, 1175 - 1177.

75 - STEWART (G. T.)

Allergenic residues in penicillin.
The Lancet, 1967, 1173 - 1183.

76 - GRILLIAT (J. P.), VAUTRIN (D. A.) et PUPIL (P.)

Etude expérimentale de l'allergie à la pénicilline : pluralité des déterminants antigéniques, mise en évidence par le Test de Shelley (à propos de 27 observations).
Ann. Méd. Nancy, 1972, 11, 91 - 98.

77 - PREUD'HOMME (J.) et LUNEL (J.)

Pénicilline G : recherche des impuretés allergisantes.
Thérapie, 1969, 24, 531 - 541.

78 - DE WECK (A. L.) et SCHNEIDER (C. H.)

Allergic reactions to penicillins : advances in understanding and management.
Minnesota Med., 1969, 52, 137 - 150.

79 - VIALATTE (J.) et CHARLAS (J.)

Exploration de l'allergie pénicillinique.
Journées parisiennes de pédiatrie, 1969, Flammarion Edit.

80 - REVUZ (J.) et TOURAINE (R.)

Les réactions allergiques aux pénicillines.
Nouvel. Press. Méd., 1974, 3, 1169 - 1177.

81 - HERAUD (G.) et STOFF (H.)

Choc allergique très grave secondaire à l'administration rectale de pénicilline. Troubles cardiaques consécutifs.
Press. Méd., 1964, 72, 2931 - 2932.

82 - DEROBERT (L.), GUENIOT (M.) et BERNHEIM (I.)

Mort subite après injection de pénicilline.
Ann. Méd. légale, 1958, 38, 154 - 159.

83 - WOLFROMM (R.), NATAF (P.) et MERILLON (H.)

Grand choc anaphylactique avec hémorragies à la pénicilline.
Press. Med., 1962, 70, 2635 - 2637.

84 - GRILLIAT (J. P.) et VAUTRIN (D.)

La forme récurrente de l'allergie à la pénicilline.
Ann. Méd. Nancy, 1968, 7, 1341 - 1344.

85 - WHITE (J. M.), BROWN (D. L.), HEPNER (G. W.) et Coll.

Penicillin induced haemolytic anemia.
Brit. Med. J., 1968, 3, 26 - 29.

86 - CAZENAVE (J. P.), OBERLING (Fr.), RODIER (L.) et Coll.

Anémie hémolytique induite par la pénicilline au cours d'une agranulocytose avec réaction plasmocytaire de la moelle osseuse. A propos d'une observation.
Revue de la littérature
Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 307 - 323.

87 - POIRIER (R.) et GUIMBRETIERE (J.)

A propos d'un cas de purpura allergique à la pénicilline.
Ouest Méd., 1969, 22, 783 - 787.

88 - FELLNER (M. J.) et BAER (R. L.)

Serum sickness - like reactions following penicillin therapy.
J. Invest. Derm., 1967, 48, 384.

89 - GERVAIS (P.)

Manifestations cutanées de l'allergie à la pénicilline.
Rev. fr. allerg., 1966, 286 - 287.

90 - LESBRE (J. Ph.), RUMEAU (M.), SALVADOR (M.) et Coll.

Les péricardo-myocardites allergiques : revue de la littérature à propos d'une observation.

Coeur et Méd. Int. , 1970, 9, 301 - 311.

91 - MERY (J. Ph.)

Les Néphropathies interstitielles aiguës provoquées par les pénicillines

Ann. Med. Interne, 1970, 121, 817 - 816.

92 - GIRARD (J. P.), HAENNI (B.), BERGOZ (R.) et Coll.

Lupoid hepatitis following administration of penicillin.

Case report and immunological studies.

Hel. Med. Acta, 1967, 34, 23 - 35.

93 - FARMER (L.), ECHLIN (F.), LOUGHLIN (W.) et Coll.

Pachymeningitis apparently due to penicillin hypersensitivity.

Ann. Intern. Med. , 1960, 52, 910 - 914.

94 - FAIVRE (G.), MAYER (G.), HUA (G.) et Coll.

Syndrôme pseudo-infectieux par allergie à la pénicilline (à propos de 2 observations)

Ann. Med. Nancy, 1970, 9, 745 - 749.

95 - TUDORANU (G.), POPA (G.), ROZIN (A.) et Coll.

Grande eosinophilie leucémique bénigne, d'origine probablement allergique

Nouv. Rev. Fr. Hématol. , 1964, 4, 182 - 184.

96 - LUPOVITCH (A.), GREKIN (T.) et KRAEGER (C.)

A localized Arthus-Type hypersensitivity reaction to penicillin.

Ann.allergy, 1968, 26, 206 - 210.

97 - PETERS (S. A.), MOSKOWITZ (R. W.), PRICKMAN (L. E.) et Coll.

Fatal necrotizing angitis associated with hypersensitivity to penicillin and Iodides.

J. Allergy, 1960, 31, 455 - 467.

98 - ACKROYD (J. F.) et ROOK (A.J.)

Allergic drug reactions, in clinical aspects of immunology, Blackwell, Oxford and Edinburgh.

1968, chp. 26.

.../...

99 - PRIVAT (Y.), FAYE (I.) et ALLAIN (G.)

Psoriasis pustuleux de haute gravité probablement induits par la pénicilline.

Bull. Soc. fr. derm. Shph., 1969, 76, 505 - 509.

100 - SIMERAY (A.)

Syndrôme de Lyell après pénicillothérapie : existence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline.

Bull. Soc. fr. Derm. Syph., 1964, 71, 606 - 608

101 - BIANCHINE (J.R.), MACARAEG (P.V.J.), LASAGNA (L.) et coll.

Drugs as etiologic factors in the STEVENS- JOHNSON syndrome.

Ann. J. Med., 1968, 44, 390 - 405.

102 - DUPONT (B.)

Ampicilline et éruptions cutanées.

Enc. Med. Chir., 1973, 25 004 A 10, 1 - 3

103 - SHAPIRO (S.), SLONE (D.), SISKIND (V.) et Coll.

Drug rash with ampicillin and other penicillins.

The Lancet, 1969, 2, 969 - 972.

104 - BIERMAN (C.W.), PIERSON (W.E.), ZEIT (S.J.) et Coll.

Reactions associated with ampicillin therapy.

J.A.M.A., 1972, 220, 1098 - 1100.

105 BECKMANN (H.)

Exantheme unter der Behandlung mit Ampicillin.

Münch. med. Wschr., 1971, 43, 1423 - 1429.

106 - CORLESS (J.D.), BASS (J.W.), MAMUNES (P.) et Coll.

The rash associated with ampicillin therapy.

South. med. J., 1970, 63, 1341 - 1344.

107 - COLLABORATIVE STUDY GROUP

Prospective Study of ampicillin rash.

Brit. Med. J., 1973, 3, 7 - 9

108 - KERNS (D.L.), SHIRA (J.E.), GO (S.) et Coll.

Eruption à l'ampicilline chez l'enfant- Relation avec l'allergie à la pénicilline et la mononucléose infectieuse.

Amer. J. Dis. Child, 1973, 125, 187 - 190.

109 - PATEL (B. M.)

Skin rash with infections mononucleosis and ampicillin.
Pediatrics, 1967, 40, 910.

110 - KNUDSEN (E. T.)

Reduction in incidence of ampicillin rash by purification of ampicillin.
Brit. Med. J., 1970, 1, 469 - 471.

111 - DEWDNEY (J. M.)

Advances in penicillin allergy and Immunology.
Symposium Rotterdam, 1970, Beecham Research Laboratories.

112 - GRILLIAT (J. P.), VAUTRIN (D. A.), JANOT (C.) et Coll.

Allergie aux céphalosporines : Etude effectuée avec les tests cutanés,
Test de Shelley et le T. T. L en référence à l'allergie à la pénicilline.
Rev. Franç. Allergol., 1970, 10, 197 - 213.

113 - PETZ (L. D.)

Immunologic reactions of humans to cephalosporins.
Postgrad. Med. J., 1971, (February suppl.), 64 - 69.

114 - SASLAN (S.)

Cephalosporins.
Med. Clin. North. Amer., 1970, 54, 1217 - 1228

115 - HEWITT (W. L.)

The cephalosporins 1973.
J. inf. Dis., 1973, 128 suppl, 312 - 319.

116 - STEWART (G. T.)

Macromolecular residues contributing to the allergenicity of penicillins
and cephalosporins.
Antimicrob Agents chemother ; 1967, 7, 543 - 549.

117 - KY (N. T.), PINON (C.) et CHAUVIN (M. Th.)

Incidence des réactions immunologiques positives à la céphaloridine
chez des sujets allergiques à la pénicilline étudiée à l'aide du T. T. L.
Rev. franç. Allergol., 1970, 10, 215 - 220.

118 - SCHOLAND (J. F.), TENNEBAUM (J. J.) et CERILLI (G. J.)

Anaphylaxis to cephalothin in a patient allergic to penicillin.
J. A. M. A., 1968, 206, 130 - 132.

119 - BATCHELOR (F. R.), DEWDNEY (J. M.), WESTON (R. D.) et Coll.

The immunogenicity of cephalosporin derivatives and their cross reaction with penicillin.

Immunology, 1966, 10, 21 - 33.

120 - HAZARD (J.), KY (N. T.), PINON (C.) et Coll.

Diagnostic de l'allergie Médicamenteuse.

Vie. Med. Can. Fr., 1972, 1, 770 - 781.

121 - PAUPE (J.) et CHARLAS (J.)

Place des phénomènes immunitaires dans les accidents thérapeutiques.

Rev. Prat., 1972, 22, 2267 - 2279.

122 - LARPENT (C. M.)

Intérêt du test de transformation lymphoblastique avec incorporation de thymidine tritiée dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Thèse, Clermont-Ferrand, 1972.

123 - BABIN (B.)

Contribution à l'Etude de l'allergie médicamenteuse. (A propos de cas d'allergie à la pénicilline, aspirine, alphachymotrypsine.

Thèse Bordeaux, 1970.

124 - DE WECK (A. L.)

Critical evaluation of diagnostic methods in drug allergy.

Excerpt. Med. Inter. Congress Series n° 251. , 1971, 23 - 29.

125 - HALPERN (B.), KY (N. T.), LAGRUE (G) et Coll.

Le test de transformation lymphoblastique et ses implications pratiques.

Ent. Bichât, Médecine 1967, 425 - 430.

126 - HALPERN (G. M.) et BARBIER (Y.)

Le Test de transformation lymphoblastique. Techniques actuelles, Applications pratiques.

Conc. Med. , 1973, 95, 3063 - 3074.

127 - VAUTRIN (D. A.), JANOT.

Diagnostic biologique des allergies médicamenteuses par le test de SHELLEY et le test de transformation lymphoblastique (à propos de 232 tests).

Rev. Franç. Allergol., 1971, 11, 329 - 346.

128 - REISMAN (R. E.) et ARBESMAN (C. E.)

Systemic Allergic reactions due to inhalation of penicillin.
J. A. M. A. , 1979, 203, 986 - 987.

129 - ANDERSON (R. C.)

Arch. otolaryng. , (Chicago), 1951, 54 , 34

130 - CHARPIN (J.), BOUTIN (C.) et GRATECOS (L. A.)

Place actuelle de l'asthme médicamenteux.
Rev. Tuberc. et pneumol. , 1972, 36, 841 - 852.

131 - JACQUELIN (A.), ROMAN (M.), CLEMENT (M.) et Coll.

Asthme et antibiotiques.
Sem. Hôp. Paris, 1957, 41.

132 - GRILLIAT (J. P.)

Notions actuelles sur la physiopathologie de l'asthme.
Le Praticien face à l'allergie, l'expansion Edit. , 1973 , 57 - 61.

133 - GAULTIER(M.), FOURNIER (E.) et GERVAIS (P.)

L'asthme professionnel par allergie à la pénicilline
Arch. Mal. Prof. , 1960, 21, 13 - 23.

134 - GERVAIS (P.)

L'asthme professionnel par allergie aux pénicillines.
Poumon et Coeur, 1966, 22, 555 - 564.

135 - DAVIES (P. D. B.)

Drug induced lung disease.
Brit. J. Dis. chest. , 1969, 63, 57 - 70.

136 - BRETTNER (A.), HEITZMAN (E. R.) et WOODIN (W. G.)

Pulmonary complications of drug therapy.
R^Adiology, 1970, 96, 31 - 38

137 - AKOUN (G.)

Les pneumopathies immuno-allergiques iatrogènes.
Vie Méd. , 1973, 15, 1895 - 1898.

.../...

138 - DRUG INDUCED LUNG DISEASES

Annotation

The Lancet, 1969, 2, 628

139 - EOSINOPHILIC THE PNEUMONIAS

Annotations

The Lancet, 1969, 2, 1237.

140 - ANDERSON (D. G.) et KEEFER (C. S.)

Penicillin, 1948, J. W. Edwards, Ann. Arbor, Michigan.

141 - ESSELIER (A. F.)

Les éosinophilies d'origine allergique et les pneumonies à éosinophiles
Le Sang, 1957, 27, 447 - 463.

142 - MICHAUD (L.) et CRAUZAZ (P. H.)

Penicilline et Allergie.

Schus. Med. Wschr, 1948, 78, 1242.

143 - MINETTO (E.) et CONCINA (E.)

Pneumopathie allergiche da penicillinia.

Minerva Med., (Torino), 1950, 41, 801 - 805.

144 - FALK (M. S.) et NEWCOMER (V. D.)

Loeffler's syndrome occurrence in two patients treated with penicillin
in oils and wax.

J. A. M. A., 1949, 141, 21 - 22.

145 - DRUKKER (S.)

Loeffler's syndrome following gold injection.

Ned. T. Geneesk, 1950, 94, 1198.

146 - LOEFFLER (W.), ESSELIER (A. F.), MEYER (G.) et Coll.

Flüchtige lungeninfiltrate mit eosinophilic nach therapeutischen olingel
tionen.

Schw. Med. Wschr., 1952, 82, 777.

147 - REICHLIN (S.), LOVELESS (M. H.) et KANE (E. G.)

Loeffler's syndrome following penicillin therapy.

Ann. Intern. Med., 1953, 36, 113 - 120.

148 - SPEVAK - MARINKOVICK (L.) et STAMENKOVIC (Z).

Loeffler's pulmonary infiltration caused by penicillin sensitisation.
Med. Glas., 1966, 30, 388 - 389.

149 - VISKOPER (J. R.), CHWAT (S.) et ULLMANN (T. D.)

Recurrent hydronephrosis, retroperitoneal fibrosis and eosinophilia
in a patient with previous evidence of Loeffler's infiltrate in the lungs.
Israel. J. Med. Sci., 1969, 5, 1071 - 1076.

150 - KRAUSE (J.)

Fulminating pneumonia simulating penicillin induced shock
Pol. Tyg. Lek., 1971, 26, 721 - 722.

151 - LOEFFLER (W.)

Le diagnostic différentiel des infiltrats pulmonaires avec éosinophilie.
B.Kein.Tub., 1932, 79, 368.

152 - LEVIN (D. C.)

The "pie" syndrome pulmonary infiltrates with eosinophilia.
Radiology, 1967, 89, -461.

153 - MARLAND (P.) et ZAMBROWSKI (J. J.)

Les pneumopathies éosinophiliques.
Vie Méd., 1973, 15, 1837 - 1844.

154 - ROSSIER (P. H.)

Les effets indésirables des médicaments HENSGHEM (C.) et LECHAT
Masson, Edit., 1973, 525 - 528.

155 - TURIAF (J.) et BASSET (G.)

Infiltrats pulmonaires avec éosinophilie contemporaine
(Syndrome de Loeffler et états apparentés)
Enc. Med. Chir., 1965, 6003 - U 10.

156 - MOLINA (C) et BRUN (J.)

Les pneumopathies immuno-allergiques - Concepts actuels : classification et pathogénie.
Vie méd., 1973, 15, 1847 - 1849.

157 - PAULL (A. M.)

Occurence of the "L. E. " phenomenon in a patient with a severe penicillin reaction.
New Engl. J. Med., 1955, 252, 128 - 129.

158 - GERVAIS (P.)

Maladies du collagène et agents chimiques.

In reaction allergiques aux substances chimiques de composition définie.
Masson Edit., 1968, 197 - 210.

159 - LEADING ARTICLE

Lung diseases caused by drugs.

Brit. Med. J., Sept. 1969, 729 - 730.

"Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972
l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

Vu et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 Décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

